

Zur Klinik und analytischer Erfassung von Vergiftungen mit Oxalsäure und Äthylenglykol

von

Johanna Patinakis-Theodoropoulou

aus

Edessa/Griechenland

1968

Aus dem Institut für gerichtliche Medizin und Kriminalistik
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Zur Klinik und analytischer Erfassung von Vergiftungen mit Oxalsäure und Äthylenglykol

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt

von

Johanna Patinakis-Theodoropoulou

aus

Edessa/Griechenland

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. A. Kröncke
Referent: Priv.-Doz.Dr.Dr.M.Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 19.11.1968

DISPOSITION

Seite

I.	<u>Einleitung und Problemstellung</u>	8
II.	<u>Allgemeines</u>	
1.	Allgemeines über Oxalsäure und ihre Salze	9
2.	Anwendung der Oxalsäure und ihrer Salze	12
3.	Oxalsäure im Pflanzenreich	14
4.	Oxalsäuresynthese im Säugetierorganismus	20
III.	<u>Oxalsäuregehalt des menschlichen Blutes</u>	
1.	Normale Werte	24
2.	Erhöhung des Oxalsäuregehaltes im Blut (Oxalämie) bei:	28
a)	Leberkranken	28
b)	Nierenkranken	29
c)	Primärer Hyperoxalurie bzw. Oxalose	30
d)	Dystrophischen Säuglingen	31
3.	Hormoneller Einfluß auf die Oxalsäurekonzentration in Erythrozyten und Plasma	32
a)	Wirkung von ACTH	34
b)	Wirkung von Cortison	35
c)	Wirkung von Adrenalin	35
d)	Wirkung von Desoxycorticosteron	36
e)	Wirkung von Insulin bei Gesunden und Zuckerkranken	36

	<u>Seite</u>
IV. <u>Ausscheidung der Oxalsäure mit dem Harn beim Menschen</u>	38
1. Normale Werte	38
2. Erhöhte Ausscheidung	43
a) Nach Genuß reichlicher, oxalsäurehaltiger Nahrung	43
b) Nach reiner Zucker- und Fleischkost	43
c) Bei Leberkranken	45
d) Bei Nierensteinkranken	46
e) Bei primärer Hyperoxalurie bzw. Oxalose	48
f) Bei congenitaler, dysmetabolischer Cerebroopathie	48
g) Bei dystrophischen Säuglingen	49
h) Bei Oxalsäurevergiftungen	50
i) Nach Äthylenglykoleinnahme	50
3. Verminderte Ausscheidung	50
a) Im Hungerzustand	50
b) Bei einseitiger Ernährung	51
V. <u>Primäre Hyperoxalurie und Oxalose</u>	52
1. Symptomatik, Verlauf, Befunde	52
2. Pathologisch-anatomische Veränderungen	59
3. Ursache	60
4. Therapie	64
VI. <u>Vergiftungen durch Oxalsäure und ihre löslichen Salze</u>	65
1. Vergiftungsmöglichkeiten	65
2. Akute und subakute Vergiftungen	67

	<u>Seite</u>
a) Symptomatik, Verlauf, Befunde	67
b) Pathologisch-anatomische Veränderungen	78
c) Kasuistik	80
d) Toxikologische Wirkung der Oxalsäure und ihrer Salze	95
e) Chemische Untersuchung von Leichenmaterial	97
f) Therapie	98
3. Chronische Vergiftungen	100
a) Allgemeines	100
b) Kasuistik	102
c) Therapie	106
4. Vergiftungen mit oxalsäurehaltigen Pflanzen	108
a) Allgemeines	108
b) Kasuistik	111
VII. <u>Glykolvergiftungen</u>	117
A) Allgemeines über Glykole	117
1. Chemische und physikalische Eigenschaften	117
2. Toxikologische Wirkung	119
3. Stoffwechsel	126
4. Anwendungsgebiete	127
B) Spezielles über Äthylenglykol	128
1. Toxikologische Wirkung	129
2. Stoffwechsel	133
C) Vergiftungen mit Äthylenglykol	137
1. Vergiftungsmöglichkeiten	137
2. Akute und subakute Vergiftungen	139

a)	Symptome und Verlauf	139
aa)	Tödliche akute Vergiftungen,- Kasuistik	143
ab)	Tödliche subakute Vergiftungen,- Kasuistik	152
ac)	Nicht tödliche Vergiftungen,- Kasuistik	156
b)	Anatomisch-pathologische Veränderungen	163
c)	Laborbefunde	170
d)	Äthylenglykolgehalt verschiedener Organe und Körperflüssigkeiten nach Äthylen- glykolvergiftungen	173
e)	Quantitative Bestimmung des Kalziumoxalat- gehaltes der Niere bei Äthylenglykol- vergiftungen	181
f)	Oxalsäuregehalt der Gewebe nach Äthylen- glykolvergiftungen	184
g)	Oxalsäuregehalt des Harnes nach Äthylen- glykolvergiftungen	185
h)	Therapie	186
i)	Therapieerfolge im Tierversuch	189
3.	Chronische Vergiftungen	191
D)	Vergiftungen mit anderen Glykolen	194
1.	Diäthylenglykol	194
2.	1,4 Butandiol	196
3.	Dioxan	197
4.	Äthylenglykolmonomethyläther	198
VIII.	<u>Kalziumoxalatkristalle im menschlichen Organismus</u>	199
A)	Kalziumoxalatkristalle in der menschlichen Niere bei:	200

	<u>Seite</u>
1. Urämie	200
2. Nierenerkrankungen	201
3. Lebererkrankungen	203
4. Neoplasmen	204
5. Nach Transfusionen	205
B) Eigenschaften der Kalziumoxalatkristalle im Gewebe	205
C) Nachweis von Kalziumoxalatkristallen im Gewebe	207
D) Kalziumoxalat im Rahmen der Harnstein- erkrankung	208
D) Harnsteinerkrankung im Tierversuch	210
F) Beeinflussung der Kalziumoxalatlöslichkeit (Versuche in vitro)	211
1. Wirkung von anorganischen Salzen	212
2. Wirkung von organischen Säuren	213
3. Wirkung von Kreatinin und Harnstoff	215
4. Wirkung von Harnaminosäuren	216
5. Wirkung von Spurenelementen	216
IX. <u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	217
X. <u>Literaturverzeichnis</u>	227

I. EINLEITUNG und PROBLEMSTELLUNG

Oxalsäure ist in ihrer freien Form, oder meist in Form ihrer Salze weit im Pflanzenreich verbreitet und wird so von Mensch und Tier durch die Nahrung aufgenommen und dem Organismus zugeführt.

Außerdem vermag der Körper selbst im intermediären Stoffwechsel aus höheren, organischen Verbindungen Oxalsäure zu bilden.

Sie ist ein normaler Bestandteil des Blutes und wird auch ständig mit dem Harn ausgeschieden, in dem sie beim Abkühlen als Kalziumsalz mit der charakteristischen Briefkuvertform ausfällt.

Außer den physiologischen gibt es aber auch pathologische Zustände, die mit der Oxalsäure und ihren Salzen zusammenhängen.

So entfallen bei den Harnsteinerkrankungen 50 - 80 % auf Kalziumoxalatsteine.

Stoffwechselstörungen führen zu einer enormen Bildung, Ausscheidung und Ablagerung von Oxalaten im Organismus, wie es bei dem Krankheitsbild der Oxalose der Fall ist.

Äthylenglykolvergiftungen haben als Folge eine teilweise Umwandlung dieses Glykols in Oxalsäure im Organismus und die daraus resultierenden toxischen Erscheinungen.

Schließlich werden die Oxalsäure selbst und ihre Salze, obwohl sie in der, bei einer normalen gemischten Kost täglich aufgenommenen Menge, zu keinen pathologischen Erscheinungen führen, bei alimentärem Überschuß, oder

wenn sie in suizidaler oder mörderischer Absicht dem Organismus zugeführt werden, zur Ursache einer Erkrankung oder sogar des Todes. Das ist leicht der Fall, denn die Säure und ihre Salze finden breite Anwendung in der Industrie und im Haushalt als Reinigungs- und Fleckentfernungsmittel. Gewerbliche Vergiftungen sind selten und sind dann chronischer Natur.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, mit Hilfe der neuesten Literaturangaben, die Oxalsäure im menschlichen Organismus unter physiologischen und pathologischen Zuständen zu betrachten und Anhaltspunkte zu finden, die eine sichere gegenseitige Abgrenzung erlauben.

II. A L L G E M E I N E S

=====

1. Über Oxalsäure und ihre Salze

Oxalsäure, auch Klee-säure, oder Zuckersäure genannt, wurde 1769 zum ersten Mal von WIEGLEB als besondere, im Sauerkleesalz enthaltene Säure erkannt (RÖMPP, 1966).

Im Jahre 1773 gewann SAVARY Oxalsäure aus ihrem Kaliumsalz. 1776 wurde sie erstmals von BERGMANN durch Oxydation von Zucker mit Salpetersäure dargestellt (daher der historische Name Zuckersäure) und SCHÉLLE bewies gleichzeitig, daß diese Säure identisch mit der aus der Pflanze Oxalis acetosella (Sauerklee, gewonnene Säure) war.

Sie ist eine organische D i c a r b o n s ä u r e mit der chemischen Formel $\text{HOOC-COOH} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (JEGHERS und MURPHY, 1945).

Sie bildet wasserhelle, farb- und geruchlose, luftbeständige, in der Wärme verwitternde Kristalle. Sie reagiert stark sauer. Oxalsäure löst sich in etwa 10 Teilen Wasser, etwa 2,5 Teilen Weingeist und etwa 60 Teilen Äther. Sie ist löslich in Aceton und praktisch unlöslich in Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff.

Ihr Schmelzpunkt: $101,5^{\circ}\text{C}$ (wasserhaltig), $190-191^{\circ}\text{C}$ (wasserfrei). Sublimationsbeginn bei $150-160^{\circ}\text{C}$ (wasserfrei) (BAMANN-ULLMANN, 1960).

Die Salze der Oxalsäure, O x a l a t e genannt, entstehen, wenn die sauren H-Atomen der Säure durch Metalle ersetzt werden. Wird nur ein H^{+} der zweibasischen Oxalsäure ersetzt, dann entstehen die s a u r e n oder p r i m ä r e n Oxalate; beim Ersatz beider H-Atomen bilden sich die n e u t r a l e n oder s e k u n d ä r e n Oxalate.

Die wichtigsten Oxalate sind:

K a l z i u m o x a l a t: $\text{Ca}(\text{COO})_2$.

Es bildet weisse Massen, in Wasser und Essigsäure fast unlöslich, in Mineralsäuren löslich.

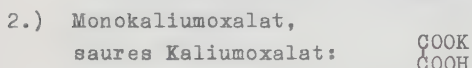
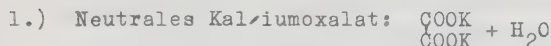
In Form mikroskopischer, wasserhaltiger Kristalle kommt es in vielen Pflanzenzellen vor; ferner ist es in mehreren tierischen Organen nachweisbar.

Kalziumoxalat kommt als $\text{CaC}_2\text{O}_4 + \text{H}_2\text{O}$ -monokline Tafeln-, als $\text{CaC}_2\text{O}_4 + 3\text{H}_2\text{O}$ -quadratische Oktaeder- oder am charakteristischsten in der Briefkuvertform vor. (ROSENTHALER, 1923).

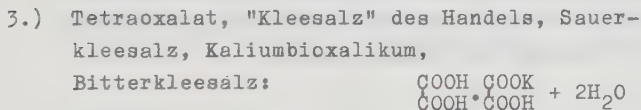
Kalziumoxalat ist wegen seiner geringen Löslichkeit

in der schwachen Salzsäure des Magens praktisch ungiftig. (FÜHNER, 1951). Mechanische Schädigungen können durch Kalziumoxalatkristalle (Raphiden) hervorgerufen werden, z.B. Dermatitis beim Arbeiten mit getrockneten Hyazinthenzweibeln (W.WIRTH und Mitarb. 1967).

K a l i u m o x a l a t kommt vor als:



Weisses, wasserlösliches, sauer reagierendes Salz. Findet sich z.B. in Sauerklee, Sauerampfer, Rhabarber.



Wichtigstes Kaliumoxalat. Bildet weisse, undurchsichtige, prismatische Kristalle oder ein feines, geruchloses Kristallmehl. Unlöslich in Alkohol, löslich in 40 Teilen kaltem Wasser. Beim Erhitzen auf 128° C entweicht das Kristallwasser. Das Handelsprodukt "Kleesalz" ist öfters ein Gemenge aus Kalium-Tetraoxalat und Monokaliumoxalat.

Kleesalz wurde erstmals von S a v a r y 1773, durch Eindampfen des Saftes von Sauerklee hergestellt (daher der Name "Kleesalz").

N a t r i u m o x a l a t

Oxalsaures Natrium: $\text{Na}_2\text{C}_2\text{O}_4$.

Bildet farblose Kristalle, löslich im Wasser, unlöslich in Alkohol und Äther (RÖMPP, 1966).

Oxalsäure ist sehr weit im Pflanzenreich verbreitet, worüber im nächsten Kapitel ausführlich berichtet wird.

Die mit den Lebensmitteln aufgenommene Oxalsäure repräsentiert den exogenen Teil, der im B l u t und H a r n der Säugetiere normalerweise vorhandenen Oxalsäure.

Die Säure im freien Zustand, sowie ihre neutralen Salze wirken auf den menschlichen und tierischen Organismus giftig. Oxalsäure ist ein Beispiel von solchen Stoffen, die täglich in kleinen Mengen aufgenommen werden; wenn sie aber in größeren Mengen genommen werden, verursachen sie Krankheit oder den Tod (JEGHERS und MURPHY, 1945).

2. A n w e n d u n g d e r O x a l s ä u r e und ihrer S a l z e:

Die Oxalsäure und ihre Salze werden vielfach in der Industrie verwendet. Von HOLSTEIN (1961) werden folgende Anwendungsgebiete erwähnt:

1.) T e x t i l i n d u s t r i e:

Kaliumoxalat als Beize im Zeugdruck und in der Tuchfärberei.

- 2.) L e d e r i n d u s t r i e:
Titan-Kaliumoxalat und Titan-Monokaliumoxalat
zur Vorbehandlung beim Färben von Leder.
- 3.) A l s B l e i c h m i t t e l wird Oxalsäure
in der Strohhutindustrie, in chemischen Wäsche-
reien, in den Wachsschmelzen und in der Tannin-
herstellung verwendet.
- 4.) I n d e r H o l z i n d u s t r i e:
Zum Bleichen von Holz, auch als Bestandteil von
Imprägnierungsmitteln gegen Feuer und für die
Holzvergoldung.
- 5.) I n E n t r o s t u n g s- u n d R o s t -
s c h u t z m i t t e l n des Metallgewerbes.
- 6.) Mannigfaltige Anwendung findet Oxalsäure in der
c h e m i s c h e n Industrie, insbesondere in
der K u n s t s t o f f h e r s t e l l u n g.
- 7.) I n v i e l e n P u t z- u n d R e i n i g u n g s -
m i t t e l n sind Oxalsäure und ihre Salze
enthalten.
- 8.) Kaliumoxalat dient dem P l a t i n l i c h t -
d r u c k, Kaliumferrooxalat wird als p h o t o -
g r a p h i s c h e r Entwickler verwendet.

Oxalsäure und Kleesalz wurden früher als Fleckent-
fernungsmittel sehr viel im Haushalt verwendet und
hat dadurch oft zu Vergiftungen suicidalen und acci-
denteller Art geführt (NEUGEBAUER, 1962).

Die Oxalate werden im Laboratorium als Blutgerinnungshemmer in vitro verwendet, da sie die Kalziumionen ausfällen. In vivo allerdings wird die Gerinnungszeit durch sehr kleine Mengen von Oxalaten eher verkürzt (GOODMAN und GILMAN, 1956).

3. Oxalsäure im Pflanzenreich

Oxalsäure ist weit im Pflanzenreich verbreitet, manchmal als freie Säure, gewöhnlich aber in Form ihrer Salze (Na-, K-, Ca-, Mg-, oder Fe-Oxalat), wobei der Gehalt an Oxalsäure und ihren Salzen zusammengefaßt als "Oxalsäuregehalt" ausgedrückt wird (ZAREMSKI und HODGKINSON, 1962).

Die Oxalate der Gemüse kommen in Form der unlöslichen Kalzium-oxalatkristalle vor, welche in mikroskopischen Schnitten der Pflanzenblätter demonstriert werden können (JEGHERS und MURPHY, 1945).

Sauer schmeckende Pflanzen, wie Sauerklee (*Oxalis acetosella*), Sauerampfer (*Rumex acetosa* und *acetosella*), Rhabarber (*Rheumundulatum*) enthalten das wasserlösliche, saure Kaliumoxalat, und zwar in folgenden Mengen:

Die grünen Blätter von Rhabarber	0,7 %
die roten Blattstiele	0,3 %
die Sauerampferblätter ebenfalls	0,3 %
die Spinatblätter bis	0,8 %

(WIRTH und Mitarb. 1967).

Die höchste Konzentration an Oxalaten findet man in Spinat-, Rhabarber-, Petersilie-, rote Rüben-, Kakao- und Tee-Blättern.

ZAREMBSKI und HODGKINSON (1962) bestimmen den Oxalsäuregehalt in 80 verschiedenen in England wachsenden und vorkommenden Obst-, Gemüse- und Lebensmittelarten. Einige ihrer Werte sind in der folgenden Tabelle angeführt. Sie benützen dabei folgende Bestimmungsmethode:

Freisetzen der Säure durch Bearbeiten mit 33 % HCl, Extraktion mit Diäthyläther, Ausfällung als Kalziumoxalat und schließlich Reduktion und kolorimetrische Bestimmung der "reduzierenden Oxalsäure". (HODGKINSON und ZAREMBSKI, 1961).

O x a l s ä u r e g e h a l t
verschiedener Lebensmittel (ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1962):

Lebensmittel	Oxalsäure (mg/100g d.Frischgewichtes)		
	Art der Vorbereitung	Nach ZAREMBSKI/ HODGKINSON	Nach anderen Veröffent- lichungen
O b s t			
Äpfel (<i>Malus silvestris</i> Mill.)	roh	1,5	0,0-4,5-30,0
Bananen (<i>Musa sapientum</i> L.)	roh	0,7	24,8-13,5
Johannisbeeren (<i>Ribes nigrum</i> L.)	roh	4,3	28,0-24,0-8,7
Orangen (<i>Citrus aurantium</i> L.)	roh	6,2	0,0-5,0
Pfirsiche (<i>Prunus persica</i> Stokes)	in Syrup	1,2	0,0-10,0-1,5
Pflaumen (<i>Prunus domestica</i> L.)	gedünstet	3,4	
Rhabarber (<i>Rheum</i> L.var.)		460,0-	
am Ende der Saison	gedünstet	620,0	1336,0

Oxalsäuregehalt

verschiedener Lebensmittel (ZAREMSKI und HODGKINSON, 1962):

Lebensmittel:	Oxalsäure (mg/100 g d.Frischgewichtes)		
	Art der Verbereitung	Nach ZAREMSKI/ HODGKINSON	Nach anderen Veröffent- lichungen
G e m ü s e			
Spargel (<i>Asparagus officinalis</i> L.)	gekocht	1,7	0,0-5,2-18,0
Bohnen (<i>Phaseolus vulgaris</i> L.)	gekocht	30,2	31,0-31,2-37,0
Rote Rüben (<i>Beta vulgaris</i> L.)	gekocht	121,0	138,0-40,4-127,0
Kohl (<i>Brassica oleracea</i> L.var. <i>capitata</i> L.) im Frühjahr	gekocht	1,0	
desgl. im Sommer	gekocht	0,6	19,0-0,0
desgl. im Winter	gekocht	2,0	
Karotten (<i>Daucus carota</i> L.)	gekocht	22,7	33,0-5,6-60,0
Blumenkohl (<i>Brassica oleracea</i> L. var. <i>botrytis</i> L.)	gekocht	1,1	0,0-6,8-25,0
Sellerie (<i>Apium graveolens</i> L.)	roh	17,5	34,0-26,0
Zwiebeln (<i>Allium cepa</i> L.)	roh	3,0	55,0-23,0-1,0-76,0
Petersilie (<i>Petroselinum</i> <i>crispum</i> Mill.)	roh	166,0	190,0
Rettich (<i>Raphanus sativus</i> L.)	roh	0,3	0,0-9,2
Kartoffeln (<i>Solanum tuberosum</i> L.)	gekocht	2,3	0,0-5,2-15,0-34,0
Spinat (<i>Spinacia oleracea</i> L.)	gekocht	458,0-780,0	837,0-658,0-1050,0
Tomaten (<i>Lycopersicum esculen-</i> <i>tum</i> Mill.)	roh	5,3	0,0-7,5-3,6-4,5

Oxalsäuregehalt

verschiedener Lebensmittel (ZAREMSKI und HODGKINSON, 1962):

Lebensmittel	Oxalsäure (mg/100 g d. Frischgewichtes)		
	Art der Vorbereitung	Nach ZAREMSKI/ HODGKINSON	Nach anderen Veröffentlichungen
Fleisch:			
Speck	gebraten	0,6	
Rindfleisch	eingemacht gebraten	0,2-0,6	
Huhn	gekocht	0,3	
Schinken	gekocht	0,4	
Fisch			
Schellfisch (<i>Gadus aeglefinis</i>)	gekocht	0,2	
Scholle (<i>Pleuronectes platessa</i>)	gekocht	0,3	
Verschiedenes			
Weissbrot		4,9	
Frische Milch (mg/100 ml)		0,5	
Kakao (<i>Theobroma cacao</i> L.)		623,0	645,0-442,0-908,0
Kaffee (<i>Coffea arabica</i> L.)	2 g in 100ml Wasser, 5 Min. ziehen lassen	1,0	15 mg/100 g von gemahlenem Kaffee
Nescafé-Pulver		57,4	
Tee (<i>Thea sinensis</i> L.) getrocknete Blätter		1450,0	730,0-2030,0
Tee (<i>Thea sinensis</i> L.) Aufguß	1 g in 100ml Wasser, 2 Min. ziehen lassen	4,6-7,0	
desgl.	5 Min. ziehen lassen	10,1	
desgl.	10 Min. ziehen lassen	11,5	
desgl.	15 Min. ziehen lassen	12,6	

Die täglich bei einer gemischten Kost eingenommene Oxalsäuremenge wird von ZAREMBSKI und HODGKINSON (1962) durchschnittlich mit 70 - 150 mg berechnet, wobei als Hauptquelle Brot, Kartoffeln, Tee und Kakao anzusehen sind.

Der Oxalsäuregehalt der verschiedenen Pflanzen hängt von der Spezies, von der Jahreszeit, vom Alter der Pflanze sowie von der Beschaffenheit und dem Düngen des Bodens ab. Dies sind einige der Faktoren, die zu den unterschiedlichen Werten bei den verschiedenen Bestimmungen führen. So, ist z.B. der Oxalsäuregehalt von Rhabarberblättern am Anfang der Vegetationsperiode 260,0 mg/100 g des Frischgewichtes und am Ende der Vegetationszeit 620,0 mg/100 g des Frischgewichtes (ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1962).

Über die Abhängigkeit des Oxalsäuregehaltes der Pflanzen von der Jahreszeit und von der Spezies berichten auch BÉZANGE R. und Mitarb. (1962), wobei der Gehalt am Ende der Vegetation zunimmt.

Aus folgender Tabelle sieht man diese Schwankungen im Oxalsäuregehalt der Rhabarber- und Sauerampferblätter.

O x a l s ä u r e (mg/100 g d.Frischgewichtes)

Untersuchte Pflanzenblätter	Beginn der Vegetation	Ende der Vegetation	
R u m e x			
R. Patientia	858	2.845	(Juni)
	748	3.126	(Juni)
	686	3.873	(August)
R. Scutalis	1.206	2.305	(Juni)
	713	2.485	(August)
R. Acetosa	983	2.229	(August)
	681	3.584	(August)
R.Sanguineus	1.271	1.566	(August)
R h e u m			
R. Officinale	135	2.439	(September)
	667	3.080	(September)
R. Palmatum	306	1.427	(September)
R. Compactum	284	2.809	(September)
R. Undulatum	863	1.130	(September)

4. Oxalsäuresynthese im Säugetierorganismus:

Die Oxalsäure kommt normalerweise im Blut des Säugetieres vor und ist stets im Harn in Form ihres Kalziumsalzes erhalten. Der menschliche Organismus enthält etwa 0,2 g Oxalsäure, etwa das Zehnfache der täglichen Ausscheidung im Harn (BACHEM, 1917).

Als *exogene* Oxalsäure eines Organismus wird jener Teil bezeichnet, der durch die oxalsäurehaltige Nahrung aufgenommen wird. Nur zu einem kleineren Teil wird diese exogene Oxalsäure resorbiert und erscheint dann im Harn. Der größte Teil derselben wird durch die Darmbakterien abgebaut.

Kleine Mengen Oxalsäure entstehen beim Menschen und beim Tier laufend im intermediären Stoffwechsel, vermutlich aus C_2 -Verbindungen und stellen die *endogene* Oxalsäure dar (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ, 1966).

Über die "Wege", welche im Säugetierorganismus zur Bildung der Oxalsäure führen, berichten SMITH und Mitarb. (1964): "Der einzige, unmittelbare Vorläufer von Oxalsäure ist Glyoxalsäure, welche wieder bei der irreversiblen, oxydativen Desaminierung von Glykokoll, oder bei der reversiblen Oxydation von Glykolsäure gebildet wird.

Neulich wurde auch das Hydroxyprolin als ein anderer weiter entfernter Vorläufer bestimmt.

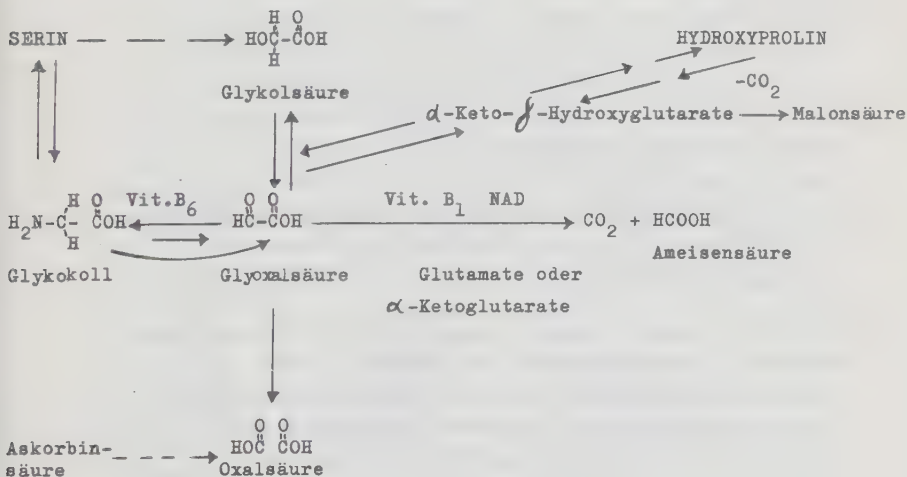
Glyoxalsäure kann außerdem durch ein Fermentsystem, oder durch einen Komplex von Mitochondrialenzymen in Kohlendioxyd und Ameisensäure übergeführt werden.

Eine Reihe von Versuchen haben gezeigt, daß Ascorbinsäure zum Teil in Oxalsäure, als eines ihrer Ausscheidungsprodukte umgewandelt wird".

Isotopenversuche von TAKENOUCI und Mitarb. (1966) ergaben, daß 0,16 % einer C^{14} -Ascorbinsäure, welche den Versuchspersonen per os verabreicht wurde, als C^{14} -Oxalsäure im Harn nachgewiesen worden ist.

Diese Oxalsäurebildung im Säugetierorganismus wird ebenfalls von SMITH und Mitarb. (1964) folgendermaßen schematisch dargestellt:

Schematische Darstellung der Oxalsäurebildung im Säugetierorganismus (SMITH und Mitarbeiter, 1964):



Da in den Versuchen von FLASCHENTRÄGER und MÜLLER (1938) reine Kohlehydrat-, oder Eiweißkost die Oxalsäureausscheidung im Harn vermehren, nehmen die Verfasser an, dass Oxalsäure das Endprodukt im Eiweiß-, bzw. Kohlenhydrat-Stoffwechsel ist.

Die Bildung im Blut ist an die geformten Bestandteile gebunden. Da NaCN und NaF den Vorgang hemmen, wird ein fermentativer Prozess angenommen (MÜLLER, 1938).

Unbekannt ist, inwieweit die Oxalsäure im Organismus verbrannt wird (WIRTH und Mitarb. 1967).

Als das zuständige Ferment für die Reaktion Glyoxalsäure $\longrightarrow$ Oxalsäure nennen RUNYAN und GERSHOFF (1965) die X a n t h i n o x y d a s e. Weitere Versuche von GIBBS und WATTS (1966) in vitro mit menschlichem Lebergewebe, welches sehr reich an diesem Ferment ist, sowie auch in vivo bei Gesunden, denen Allopurinol (ein Xanthinoxydasehemmer) gegeben wurde und bei Patienten mit Xanthinurie (eine angeborene Xanthinoxydase-Mangel-Erkrankung) zeigten, daß Xanthinoxydase zwar die Oxydation von Glyoxalsäure in Oxalsäure katalysiert, aber nicht unbedingt notwendig ist, da in beiden Versuchsgruppen die Oxalatausscheidung im Harn normale Werte zeigte.

Tierische Gewebe vermögen nicht die Oxalsäure weiter abzubauen (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ, 1966). In Pflanzen und Bakterien aber hat man Oxalsäure-Dehydrogenase nachgewiesen, welche die Oxalsäure in CO_2 und H_2O oxydiert (FRANKE und HASSE, 1937).

Wie aus der schematischen Darstellung der Oxalsäure-synthese im Säugetierorganismus zu ersehen ist, spielt das Vitamin B₆ bei der Reaktion Glykokoll → Glyoxal-säure eine Rolle. RUNYAN und GERSHOFF (1965) untersuchten die Wirkung des Vitamin-B₆- Mangels auf den Stoffwechsel der Oxalsäurevorläufer im Rattenversuch und stellten bei diesen Tieren folgendes fest:

1. Einen erhöhten Umsatz von Glykokoll in Oxalsäure.
2. Eine ähnliche Tendenz zur erhöhten Bildung von Oxalsäure aus Glyoxalsäure.
3. Die Bildung von Oxalsäure aus einer Zahl anderer Verbindungen war bedeutend höher bei den Ratten mit Vitamin-B₆-Mangel. Der größte Unterschied trat bei der Umsetzung von Glykolsäure, Äthylenglykol und Äthanolamin auf, wobei sich von diesen Verbindungen 10 bis 18 mal mehr Oxalsäure bildete als bei den Kontrolltieren.

Ausführlich berichtet darüber folgende Tabelle:

Injizierter Stoff	Umsetzung in Oxalsäure		
	% Kontrolltiere	% Tiere mit Vit. B ₆ -Mangel	% p
Glykokoll-1- ¹⁴ C	0,21, ± 0,01	0,29 ± 0,018	0,01
Natriumglyoxalat-1- ¹⁴ C	16,9 ± 0,84	22,0 ± 2,43	n.s. [✱]
Serin-3- ¹⁴ C	0,005 ± 0,0007	0,008 ± 0,0007	0,05
Äthylenglykol-1,2- ¹⁴ C	0,25 ± 0,03	2,43 ± 0,23	0,001
Glykolsäure-1- ¹⁴ C	0,95 ± 0,01	17,63 ± 2,60	0,001
Äthanolamin-1,2- ¹⁴ C	0,23 ± 0,002	0,332 ± 0,055	0,001
Glucose- ¹⁴ C	0,013 ± 0,001	0,035 ± 0,003	0,001
Glucose-1- ¹⁴ C	0,017 ± 0,001	0,025 ± 0,002	0,002
Glucose-2- ¹⁴ C	0,020 ± 0,002	0,032 ± 0,002	0,001
Glucose-6- ¹⁴ C	0,005 ± 0,001	0,014 ± 0,001	0,001
Natriumazetat-1- ¹⁴ C	0,038 ± 0,005	0,084 ± 0,010	0,01

[✱] nicht signifikant

III. O X A L S Ä U R E G E H A L T d e s m e n s c h l i c h e n B L U T E S

1. N o r m a l e W e r t e :

Die Werte des Oxalsäuregehaltes im Blut der gesunden Menschen unterliegen großen Schwankungen und zeigen die Tendenz, mit der Verbesserung der Bestimmungsverfahren immer kleiner zu werden.

So lag z.B. 1931 nach MERZ und MAUGERI dieser Wert um 3 mg % des Vollblutes und 1965 bestimmten ZAREMBSKI und HODGKINSON nur noch 0,20-0,32 mg Oxalsäure/100 ml Vollblut.

ZAREMBSKI und HODGKINSON (1963 und 1965) meinen, daß die von anderen Autoren angegebenen hohen Werte nicht nur auf die nicht ganz spezifischen Methoden, die dabei verwendet wurden, beruhen, sondern auch auf die Anwesenheit des Eisens im destillierten Wasser. Sie selbst hatten bei ihrer letzten Arbeit (1965) das Wasser entionisiert.

Die von MERZ und MAUGERI bestimmten Werte finden auch KÖPPLIN (1935) und THOMSEN (1935) zu hoch und meinen, daß dabei nicht ausschließlich die Oxalsäure, sondern auch andere, bei der alkalischen Reaktion durch Kalk fällbare Serulkörper, mitbestimmt werden.

Nicht alle Autoren trennen einen Oxalsäuregehalt des Vollblutes von einem solchen des Serums. In den Fällen

aber wo es getan wird (ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1965; FLASCHENTRÄGER und MÜLLER, 1938) liegt der erste Wert höher als der zweite.

Nach ZAREMBSKI und HODGKINSON (1965) zeigt dies, daß die Oxalsäure-Konzentration in den roten Blutkörperchen höher als im Serum ist und das wieder mit dem größeren Eisengehalt der Erythrozyten im Zusammenhang steht.

LASKOWSKI (1961), der in einer Reihe von Versuchen den hormonellen Einfluß auf den Oxalsäurestoffwechsel untersucht, bestimmt unter anderem auch den Oxalsäuregehalt des Plasmas und der Erythrozyten nach der Methode von GROTT und findet folgende Werte:

O x a l s ä u r e (mg ‰)

Durchschnittswerte in verschiedenen Fällen

Zahl der Bestimmungen	12	12	12	8
Erythrozyten	57,6	68,7	46,0	71,1
Plasma	52,8	53,6	38,6	55,8

Einen Überblick über die von verschiedenen Autoren angegebenen normalen Oxalsäurekonzentrationen im Vollblut bzw. im Serum des Menschen, sowie über die dabei angewandten Bestimmungsmethoden gibt folgende Tabelle:

Oxalsäuregehalt im

Verfasser	Vollblut	Serum (Plasma)	Bestimmungsmethode	Bemerkungen
MERZ und MAUGERI (1931)	3 mg %		Fällung der Protein- stoffe mit Trichlor- essigsäure, Ausfällung der Oxalsäure als ihr Ca-Salz und Titration mit Permanganat.	
KÖPPLIN (1935)		1,4-3 mg %	Modifikation der MERZ und MAUGERI Methode	
FLASCHENTRÄGER und MÜLLER (1938)	0,37 mg%	0,21 mg %	Durch Extraktion mit Äther, Fällung als Kalksalz, Veresterung mit Äthanol, Fällung und Wasserdampfdestil- lation wird die Oxal- säure frei von Begleit- stoffen erhalten und schließlich mit Per- manganat titriert.	
CRAWHALL und WATTS (1961)		weniger als 0,8 mg/100 ml	Enzymatische Spaltung der Oxalsäure in $\text{HCOOH} + \text{CO}_2$ durch die Oxalsäure-Decarboxy- lase aus dem Fungus <i>Collybia</i> <i>velutipes</i> u. manometrische Bestim- mung.	Bestimmungen bei 20 Gesunden (12 und 8) im Alter von 5 - 38 J., ohne Berücksichti- gung des Geschlechtes.
PAUN und Mitarb. (1962)		0,028 $\pm$ 0,006 g %	Methode nach GROTT, 1955	Mittelwert aus 8 Bestimm- ungen
ZAREMBSKI und HODGKINSON (1963)		459 (μg /100 ml	Fluorimetrische Metho- de durch Anwendung des Aminke-Bowman'schen Spektrophotofluorime- ter.	Bestimmungen bei 17 Gesunden (4 und 13) im Alter von 22 - 47 J. keine Geschlechtsun- terschiede.

Nach ZAREMBSKI und HODGKINSON (1963) werden bei ihren Bestimmungen keine Geschlechtsunterschiede beobachtet, wohl aber Altersunterschiede, wobei der Oxalsäuregehalt im Serum der Kinder tiefer als der der Erwachsenen lag.

Die Werte von den Bestimmungen bei 4 gesunden Kindern (2 Knaben und 2 Mädchen) im Alter von 3 1/2 bis 12 Jahren, sowie der Vergleich zu den Erwachsenenwerten stehen in folgender Tabelle:

	<u>Oxalsäure im Serum ($\mu\text{g}/100\text{ ml}$)</u>	
	Erwachsene	Kinder
Zahl der Bestimmungen	17	4
Schwankungen	344-687	238-450
Durchschnittswert	459	372

CUTRONEO und LIOTTA (1957) bestimmen den Oxalsäuregehalt im Blut von 21 gesunden Säuglingen im Alter von 3 bis 15 Monaten nach der Methode von MERZ und MAUGERI (1931) und die dabei ermittelten Werte schwanken zwischen 3,1 und 3,4 mg %. Vergleicht man diese Werte mit dem als Durchschnittswert ebenfalls von MERZ und MAUGERI für das Erwachsenenalter angegebenen von 3 mg % (Seite 26), dann kommt man auf keinen Altersunterschied. Allerdings sind die mit der alten Methode ermittelten Werte so hoch, daß nicht sicher ist, daß eventuelle Schwankungen erfaßt worden wären.

2. Erhöhung des Oxalsäurege-
haltes im Blut (Oxalämie) bei:

a) Leberkranken:

Untersuchungen von PAUN und Mitarb. (1962) bei 50 Patienten mit fortschreitender chronischer Hepatitis ergaben einen erhöhten Oxalsäuregehalt des Blutes in 62 % der Fälle.

Die Durchschnittswerte im Vergleich zu denen von gesunden Personen sind in folgender Tabelle dargestellt.

Die Bestimmung der Oxalsäure erfolgte nach der Methode von GROTT (1955).

	Zahl der unter- suchten Personen	Oxalämie (g ‰)
Gesunde Personen	8	$0,028 \pm 0,006$
Kranke mit chroni- scher Hepatitis	50	$0,040 \pm 0,002$

Für das Auftreten der hepatogenen Hyperoxalämie wird eine eventuelle Störung des Kohlehydratstoffwechsels und des Glykocollumsatzes durch Schädigung des Leberparenchyms in Erwägung gezogen. Die Hyperoxalämie kann zum Auftreten einer Oxalnierensteinkrankheit führen und bestätigt frühere Beobachtungen der Verfasser, über die gesteigerte Häufigkeit der Oxal-

nierensteinkrankheit bei Patienten mit chronischen Hepatopathien, oder mit Leberleiden in der Vorgesellschaft.

b) N i e r e n k r a n k e n :

CRAWHALL und WATTS (1961) bestimmten die Oxalsäurekonzentration im Blut bei 10 Patienten mit Niereninsuffizienz anderer Genese als nach primärer Oxalurie und fanden dabei in zwei Fällen abnorm hohe Werte. Bei den anderen Patienten, lag der Oxalsäuregehalt zwischen 0,2-0,6 mg %.

Die Befunde dieser zwei Fälle lauteten:

Patient Nr.:	Alter	mg Oxalsäure in 100 ml Plasma	Klinischer Befund
5	46	1,0	Maligne Nephrosklerose Hypertension und Albuminurie schon 3.J. vor der Diagnosestellung. Seit 2 J. Azotämie. Harnoxalat-Ausscheidung normal.
10	23	1,6 1,8 1,0 2,2 2,2 2,0	Kongenitaler Megaureter mit rezidivierender Urolithiasis und anhaltender Infektion der Harnwege seit dem 4. LJ. und Azotämie seit dem 19. LJ. bekannt. Oxalsäurebestimmungen wurden 6 Wo. vor dem Tode des Patienten an schwerer Niereninsuffizienz geführt. Harnoxalat bei normalen Werten

Untersuchungen von PAUN und Mitarb. (1962) ergaben ebenfalls Oxalämie bei Nierensteinkranken, wie folgende Ergebnisse zeigen:

	Zahl der unter- suchten Personen	Oxalämie (g ‰)
Gesunde Personen	8	0,28 $\pm$ 0,006
Nierensteinkranke	3	0,36 $\pm$ 0,003

ZAREMBSKI, HODGKINSON und PARSONS (1966) untersuchten bei 15 Patienten mit Nierenversagen den Oxalsäuregehalt in Plasma und Vollblut und stellten bei 11 von ihnen eine Erhöhung über die Norm, die sie mit 130-280 μ g/100 ml angeben, fest. Die Oxalsäurewerte verhielten sich dabei parallel zu den Harnstoffwerten. Durch Hämodialyse konnten die Werte in den Normbereich zurückgeführt werden, z.B. von 1730 μ g/100 ml Plasma auf 290 μ g/100 ml.

c) Primäre Hyperoxalurie bzw.
Oxalose:

Bei dieser Stoffwechselerkrankung liegt der Oxalsäurespiegel des Blutes weitgehend in normalen Grenzen (ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1963) oder kann

im Terminalstadium der Erkrankung leicht erhöht sein (CRAWHALL und WATTS, 1961). In einem eigenen Kapitel wird ausführlicher darüber berichtet (siehe Seite 52)

d) Oxalämie bei dystrophischen Säuglingen.

CUTRONEO und LIOTTA (1957) bestimmen den Oxalsäuregehalt im Blut von 38 dystrophischen Säuglingen und stellen dabei in 89,4 % der Fälle eine Erhöhung fest und zwar vor allem bei Säuglingen deren Dystrophie von Fäulnisdyspepsie begleitet war. Die Bestimmung wurde nach der Methode von MERZ und MAUGERI (1931) geführt. (zur Kritik der Ergebniss siehe Seite 27)

Die Durchschnittswerte sowie ein Vergleich zum Oxalsäuregehalt des Blutes von normalen Säuglingen stehen in folgenden Tabellen:

G e s u n d e S ä u g l i n g e

Alter in Monaten	Zahl der Unter- suchungen	Oxalsäure im Blut (mg %)
3-6	6	3,1
7-9	5	3,2
10-12	5	3,4
13-15	5	3,3

D y s t r o p h i s c h e S ä u g l i n g e

Alter in Monaten	Zahl der Unter- suchungen	Oxalsäure im Blut (mg %)
3-6	10	4,3
7-9	9	4,8
10-12	9	5,7
13-15	10	5,0

3. H o r m o n e l l e r E i n f l u ß a u f d i e O x a l s ä u r e k o n z e n t r a t i o n i n E r y t h r o z y t e n u n d P l a s m a:

Die Versuche wurden von LASKOWSKI (1961) durchgeführt. Durch die Ergebnisse will der Verfasser aufzeigen, daß die endogene Oxalsäurebildung (O x a l o g e n e s e) vom Einfluß der verschiedenen Hormone abhängig ist.

Im folgenden werden die Versuche und ihre Ergebnisse ausführlich dargestellt.

Die Oxalsäure wurde nach der schon öfters erwähnten Methode von GROTT (1955) bestimmt.

An dieser Stelle sei nun über die Methode genau berichtet:

Es handelt sich um eine Berechnung des Oxalsäuregehaltes im Blut (bzw. im Plasma, Serum oder Erythrozyten)

durch Bestimmung in 2 ml Blutes (CRAWHALL und WATTS (1961) brauchen z.B. für die Oxalsäurebestimmung im Blut 20-52 ml), die den klinischen Anforderungen angepaßt ist.

Wie der Verfasser erwähnt, wurde diese Methode mit Erfolg bei Tausenden von Fällen durchgeführt, vor allem für die Kontrolle bei Stoffwechselerkrankungen.

Der Vorgang ist folgender:

Um 2 ml Plasma und 2 ml Erythrozyten zu bekommen, muß man 6 ml Blut aus der Vena Cubitalis des Kranken entnehmen und 2 Tropfen Heparin als Gerinnungshemmer hinzufügen. Anschließend wird das Blut zentrifugiert, um die Fraktion der roten Blutkörperchen vom Plasma zu trennen.

Je nachdem ob man die Oxalsäurebestimmung im Plasma oder in den Erythrozyten durchführen will, nimmt man 2 ml des entsprechenden Materials und behandelt es wie folgt:

Enteiweissung durch 1 % HCl-Lösung, sowie 20 und 40 % Trichloressigsäure-Lösung. Fällung der Oxalsäure als ihr Ca-Salz durch CaCl_2 . Durch Gabe von 30 % NaOH und Methylrot als Indikator wird die Flüssigkeit neutralisiert (pH 6, wenn eine weinrote Farbe auftritt).

Durch Filtration nach dreimaliger Spülung mit doppelt destilliertem Wasser, wird das Ca-Salz abgefangen und in 3 ml einer 1 % HCl-Lösung aufgelöst. Zugabe von nach und nach 0,5 ml 10 % H_2SO_4 , 2 Tropfen von 1 % MnSO_4 , sowie 2 ml frisch hergestellter 1/200 N KMnO_4 -Lösung. Drei Minuten stehen lassen und

anschließend 4 Tropfen 10 % KJ zugeben und mit frisch hergestellter 1/200 N $\text{Na}_2\text{H}_2\text{SO}_3$ -Lösung das überschüssige Permanganat titrieren.

Der verbrauchten Menge an Natrium-Thiosulphat-Lösung für die 2 ml des untersuchten Materials (Plasma, Serum, Erythrozyten) entsprechend, kann man aus einer Tabelle die Menge mg Oxalsäure in 1 Liter des untersuchten Blutes nachlesen.

Die durch diese Methode gefundenen Werte überschreiten, wie der Verfasser erwähnt, nicht den Wert von 60 mg Oxalsäure pro Liter Serum. Allerdings wird kein Unterschied zwischen Werten bei Kranken und Gesunden gemacht.

a) W i r k u n g v o n ACTH:

12 Personen injizierte man 25 mg ACTH und bestimmte dann stündlich die Oxalsäurewerte in Erythrozyten und Plasma, vier Stunden lang.

In 8 von den 12 Personen kam es zur Erniedrigung des Oxalsäuregehaltes, wie aus folgender Tabelle zu ersehen ist:

		O x a l s ä u r e (mg ‰)				
		Bestimmung nach Minuten:				
		0	60	120	180	240
Erythrozyten	12	57,6	48,2	41,9	32,2	39,4
Plasma	12	52,8	43,1	41,2	36,5	31,5

b) Wirkung von Cortison:

Weiteren 12 Personen injizierte man je 25 mg Cortison (Adresone) und bestimmte drei Stunden lang, in Abstand von 45 Minuten den Oxalsäuregehalt im Plasma und Erythrozyten.

Dabei stellte sich in 9 von den 12 Personen ebenfalls eine Senkung des Oxalsäurespiegels in Erythrozyten und Plasma heraus. In der folgenden Tabelle wird dieses Ergebnis dargestellt. Im Mittel gab es folgende Ergebnisse:

		Oxalsäure (mg %) Bestimmung nach Minuten:				
Zahl der untersuchten Personen		0	45	90	135	180
Erythrozyten	12	68,7	74,3	66,3	62,1	55,9
Plasma	12	53,6	45,8	48,0	42,3	41,5

c) Wirkung von Adrenalin:

12 gesunden Personen wurde je 1 ml 0,1 % Adrenalin s.o. injiziert. Der Oxalsäuregehalt wurde dann alle 15 Minuten eine Stunde lang in Erythrozyten und Blutplasma bestimmt.

In 9 von den 12 Personen kam es zu einer deutlichen Erhöhung der Oxalsäure in Erythrozyten und im Plasma.

bei den drei übrigen Personen konnte man nur eine leichte Erhöhung der entsprechenden Werte feststellen.

In folgender Tabelle sind die Ergebnisse dargestellt:

		O x a l s ä u r e (mg ‰)				
		Bestimmung nach Minuten:				
		0	15	30	45	60
Erythrozyten	12	46,0	59,2	60,9	62,6	58,9
Plasma	12	38,6	47,4	54,7	50,6	49,4

d) W i r k u n g v o n
D e s o x y c o r t i c o s t e r o n :

Nach i.m. Injektion von 10 mg Desoxycorticosteron bei 10 Versuchspersonen zeigte sich keine Veränderung in dem Oxalsäuregehalt weder der Erythrozyten noch des Plasmas.

e) W i r k u n g v o n I n s u l i n b e i
G e s u n d e n u n d Z u c k e r k r a n k e n :

LASKOWSKI untersuchte weiter in 24 Versuchspersonen (12 Gesunden und 12 Diabetikern) das Verhalten der Oxalsäure in Erythrozyten und Plasma nach Injektion von 20 E. Insulin.

Die Werte wurden 4 Stunden lang jede Stunde bestimmt. Die Versuche haben ergeben, daß unter der Wirkung von Insulin sich der Oxalsäuregehalt in Erythrozyten sowie im Plasma in beiden untersuchten Gruppen ändert und zwar in folgender Weise:

16 von den 24 Versuchspersonen zeigten während der ersten 2 bis 3 Stunden eine Herabsetzung der Oxalsäurewerte und anschließend eine Erhöhung während der nächsten Stunden.

In 19 von den 24 Personen wurde während der 3. und 4. Stunde, zur Zeit der ausgeprägten Hypoglykämie, eine bedeutende Erhöhung der Oxalsäurekonzentration in Erythrozyten und Plasma festgestellt.

Folgende Tabellen stellen ausführlich die Ergebnisse dar:

G e s u n d e P e r s o n e n

		Bestimmung nach Minuten:					
		Zahl der Untersuchungen	0	60	120	180	240
mg % Zucker	8		91,5	87,0	72,9	68,3	66,0
mg % Oxalsäure in Erythrozyten	8		71,1	77,5	65,4	63,6	75,7
mg % Oxalsäure in Plasma	8		55,8	48,1	49,2	53,5	59,6

Z u c k e r k r a n k e

		Zahl der Untersuchungen	Bestimmung nach Minuten:				
			0	60	120	180	240
mg	% Zucker	8	235,4	217,0	184,9	134,4	116,6
mg	% Oxalsäure in Erythrozyten	8	67,7	59,1	54,5	67,3	70,2
mg	% Oxalsäure in Plasma	8	48,9	41,9	41,2	46,1	55,3

IV. A U S S C H E I D U N G D E R O X A L S Ä U R E

M I T D E M H A R N B E I M M E N S C H E N

1. N o r m a l e W e r t e

Oxalsäure ist ein normales Stoffwechselprodukt und wird täglich mit dem Harn in Mengen von 10-40 mg ausgeschieden (WIRTH und Mitarb. 1967).

Die von den verschiedenen Autoren angegebenen Werte, sind trotz der Vielzahl der Bestimmungsmethoden, im Großen und Ganzen einheitlich.

Dies zeigt folgender, aus der Literatur gewonnener Überblick: Überall handelt es sich um gesunde, erwachsene Personen nach normaler, gemischter Kost.

Nach FLASCHENTRÄGER und MÜLLER (1938) beträgt die 24-stündige Ausscheidung von Oxalsäure 31-40 mg.

Die dabei angewandte Bestimmungsmethode beruht in Extraktion der Säure mit Äther, Fällung als Kalksalz und Titration mit Permanganat.

1944 veröffentlichten POWERS und LEVANTIN eine Bestimmungsmethode durch Anwendung eines modifizierten Clausen-Apparates, wobei kleine Mengen Harnes exakt mit entsprechend kleinen Mengen von Äther extrahiert werden. Nach der Extraktion und Entfernung des Äthers wird die Oxalsäure durch 10 % CaCl_2 als Kalziumsalz aus einer mit Essigsäure angesäuerten Lösung in 60 % Alkohol präzipitiert und mit Permanganat nach der jodometrischen Methode titriert.

In folgender Tabelle stehen die Ergebnisse. Der Harn wurde von gesunden Personen gesammelt, die sich mit einer normalen, gemischten Kost ernährten. Eine Ausnahme liegt bei der Bestimmung Nr. 5 vor. Der Betreffende hatte eine starke Abneigung gegen Gemüse; daher der niedrige Oxalsäurewert.

Oxalsäure-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn
(nach POWERS und LEVANTIN, 1944)

Versuchspersonen Nr.:	Ausscheidung in 24 Stunden (mg)
-----------------------	---------------------------------

1	22,1
2	25,1
3	30,5
4	35,8
5	14,3
6	27,7
7	22,4

MAYER und Mitarb. (1963) finden einen Durchschnittswert von 20,5 mg Oxalsäure in 24 Stunden bei 25 Bestimmungen.

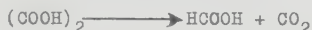
Die Werte stehen in folgender Tabelle:

<u>mg Oxalsäure im 24-Stunden-Harn</u>								
	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45
Zahl								
der Fälle	1	3	6	10	4	-	-	1

Die Bestimmung wurde **e n z y m a t i s c h** mit dem Ferment Oxalsäure-Decarboxylase aus dem Fungus Collybia

Velupites durchgeführt, nach Ausfällung der Säure als Kalziumoxalat.

Ein Jahr später (1964) bestimmen RIBEIRO und ELLIOT die Oxalsäure-Konzentration durch die enzymatische Methode, aber *d i r e k t*, d.h. ohne vorherige Fällung der Säure als Kalziumsalz. Die enzymatische Spaltung der Säure erfolgt nach der Gleichung



Die Verfasser betonen, daß es sich um ein ganz spezifisches Ferment handelt, welches mit ~~keiner~~ im Harn normalerweise vorkommenden Aminosäure reagiert.

In folgender Tabelle sind die durch diese Methode ermittelten Werte angegeben:

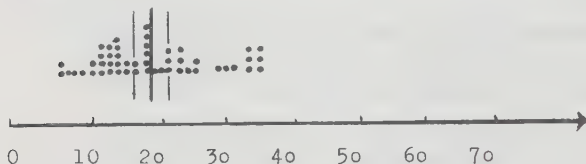
O X A L S Ä U R E im H A R N

(RIBEIRO und ELLIOT, 1964)

Nummer der Versuchsperson	Oxalsäure mg/24 Std. Mittelwert	Zahl der Bestimmungen	Mittlerer Fehler, %
1	33,0	10	5,83
2	28,4	4	2,84
3	32,2	4	2,08
4	27,5	3	6,30
5	36,2	3	7,20
6	28,1	3	2,10
7	25,2	3	2,30

ZAREMBSKI und HODGKINSON (1965) finden bei Anwendung der fluorimetrischen Methode als Durchschnittswerte von 60 Bestimmungen 9,0-28,5 mg/24-Stunden-Harn.

NORDIN und ROBERTSON (1966) bestimmen bei Anwendung dieser Methode die Oxalsäureausscheidung in 24 Stunden bei 50 gesunden Personen. Die gefundenen Werte stehen in folgender schematischer Darstellung:



mg Oxalsäure in 24-Stunden-Harn:

: Die senkrechten Linien geben die mittlere Abweichung vom Mittelwert an.

SMITH und Mitarb. (1964) bestimmen bei 15 Kontrollpersonen die Oxalsäureausscheidung mit dem Harn in 24 Stunden mit 10 bis 60 mg. Sie geben dabei keine Bestimmungsmethode an.

In der Literatur findet man keine Geschlechtsunterschiede in der Ausscheidung der Oxalsäure mit dem Harn, wohl aber Altersunterschiede.

GABURRO und Mitarb. (1963) erwähnen für das Säuglingsalter als normalen Gehalt 10-15 mg/24 Stunden. Welche Methode sie dabei anwenden, geben sie nicht an.

Der Durchschnittswert bei 5 gesunden Kindern war nach ZAREMSKI und HODGKINSON (1963) 8,6 mg/24 Stunden (Schwankungen zwischen 4,9 und 14,8).

PICK und KERCKHOFFS (1963) bestimmen durch Ätherextraktion der Säure bei 25 gesunden Kindern einen Durchschnittswert von 10-14 mg/24 Stunden.

2. E r h ö h t e A u s s c h e i d u n g

a) Nach G e n u ß einer größeren Menge o x a l - s ä u r e h a l t i g e r N a h r u n g :

Nach ZAREMSKI und HODGKINSON (1962) hat die Einnahme einer größeren Menge oxalsäurehaltiger Nahrung und gleichzeitiger Mangel an kalziumreichen Nahrungsmitteln (z.B. Molkereiprodukten) eine hohe Ausscheidung von Oxalsäure mit dem Harn zur Folge.

BACHEM (1917) fand nach Genuß von 400-500 g Spinatbrei täglich 83 mg Oxalsäure im Harn.

b) Nach reiner Z u o c k e r - u n d F l e i s c h - k o s t :

Um die Annahme zu festigen, daß Oxalsäure ein Endprodukt im Stoffwechsel der Kohlenhydrate und Eiweisse ist, führten ELASCHENTRÄGER und MÜLLER (1938) folgende Versuche durch:

Für die Oxalsäurebestimmung im Harn wendeten sie dabei die von ihnen angegebene und bereits beschrie-

bene Methode (Seite) an. Die Versuchspersonen nahmen zunächst gemischte Kost zu sich. Dann folgte ein Hungertag, um die Wirkungen der Darmbakterien weitgehend auszuschalten.

K o h l e n h y d r a t v e r s u c h

Dauer der einzelnen Diätformel	D i ä t		Tagesmenge Oxalsäure im Harn in mg (Mittelwerte)
6 Tage	Normale Kost		31-39,5
1 Tag	nur Wasser (Hunger)		8,5
1 Tag	600g Brot, 250g Rohrzucker	} Kohlen- hydrat- Ernährung	19,6
1 Tag	desgl.		27,7
1 Tag	desgl.		27,4
1 Tag	nur Wasser (Hunger)		8,4
1 Tag	desgl. (Hunger)		6,2
1 Tag	Normale Kost		30,8
1 Tag	desgl.		33,4

E i w e i ß v e r s u c h

6 Tage	Normale Kost		36-43,5
1 Tag	nur Wasser (Hunger)		23,1
1 Tag	1250 g mageres Rind-u. Kalbfleisch	} Eiweiß- Kost	27,0
1 Tag	desgl.		35,0
1 Tag	Normale Kost		45,8
1 Tag	desgl.		38,0

Die Verfasser stellten weiter fest, daß "Fett die Harn-Oxalsäure nicht oder nur unwesentlich erhöht".

c) Bei Leberkranken:

Versuche von PAUN und Mitarb. (1962) zeigten, daß die Oxalsäureausscheidung im Harn bei chronisch Leberkranken erhöht ist und zwar proportional der Schwere der Leberschädigung.

Dies zeigt folgende Tabelle:

	Zahl der unter- suchten Pers.	Oxalsäure im Primärharn I mg %	Oxalsäure im Sekundärharn von I u. II mg %	Differenz von I u. II mg %
Gesunde Personen	8	31	28	3
chronisch Leberkranke im I. Stadium	15	41	32	9
chronisch Leberkranke im II. Stadium	12	43	32	11
chronisch Leberkranke im III. Stadium (Zirrhose)	15	54,6	38	16,6

Die Bestimmung der Oxalsäure durch dieselben Verfasser (1962) bei 50 Patienten mit fortschreitender chronischer Hepatitis ergab eine Steigerung der Oxalsäureausscheidung mit dem Harn in 24 Stunden bei 44 % der Patienten:

O x a l u r i e bei Leberkranken

	Zahl der unter- suchten Personen	Oxalurie in 24 Stunden g
Gesunde Personen	8	$0,035 \pm 0,004$
Kranke mit chro- nischer Hepatitis	50	$0,52 \pm 0,003$

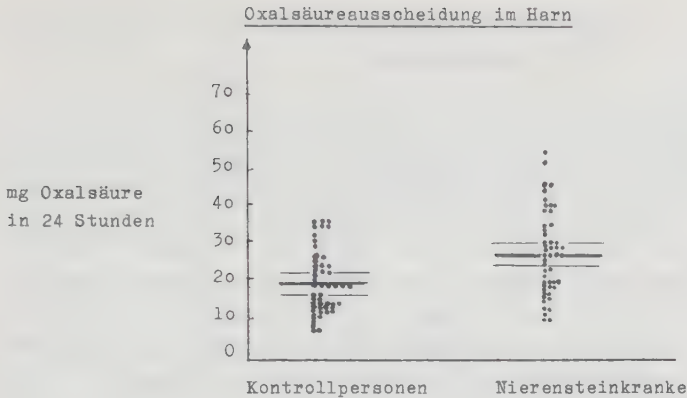
Die Oxalsäure wurde in beiden Malen nach der bereits beschriebenen Methode (Seite 39) von POWERS und LEVATIN bestimmt.

d) Bei N i e r e n s t e i n k r a n k e n :

NORDIN und ROBERTSON (1966) untersuchten die Oxalsäureausscheidung im Harn von 50 Patienten und fanden dabei, daß die durchschnittliche Ausscheidung im Patientenharn bedeutend höher als bei den Kontrollpersonen war.

Die Oxalsäure wurde nach der Methode von ZAREMBSKI und HODGKINSON (siehe Seite 42) bestimmt.

Die folgende schematische Darstellung zeigt die Ergebnisse:



: Die horizontalen Linien deuten auf die mittleren Abweichungen vom Mittelwert hin.

Auch PAUN und Mitarb. (1962) stellten eine Erhöhung der Oxalsäureausscheidung mit dem Harn um fast das Doppelte bei Nierensteinkranken fest.

Diese Ergebnisse stimmen allerdings nicht mit denen von MAYER und Mitarb. (1963) überein. Sie bestimmten den Oxalsäuregehalt im Harn von 70 Nierensteinkranken und stellten dabei die gleichen Werte wie bei den Gesunden fest, was die folgende Tabelle zeigt:

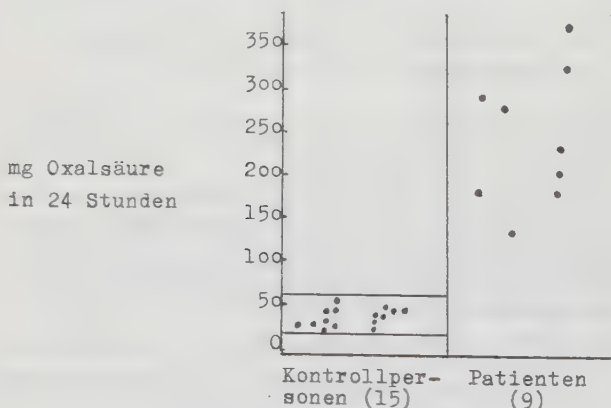
24-stündige Oxalsäureausscheidung im Harn von Gesunden und Kranken:

	<u>mg O x a l s ä u r e</u>							
	5-10	10-15	15-20	20-25	25-30	30-35	35-40	40-45
Zahl der Gesunden	1	3	6	10	4	-	-	1
Zahl der Kranken	1	7	9	23	18	5	4	3

e) Bei primärer Hyperoxalurie
bzw. Oxalose

Diese Stoffwechselerkrankung, die in einem eigenen Kapitel beschrieben wird (siehe Seite 52), ist unter anderem durch die enorme Oxalsäureausscheidung im Harn charakterisiert. Die folgende schematische Darstellung nach SMITH und Mitarb. (1964) drückt dies deutlich aus. Die Bestimmungsmethode der Oxalsäure ist nicht angegeben.

Oxalsäureausscheidung im Harn von Patienten mit primärer Hyperoxalurie und von Kontrollpersonen:



f) Bei congenitaler, dysmetabolischen Cerebropathie:

Eine Erhöhung der Oxalsäureausscheidung beobachteten GABURRO und Mitarb. (1963) im Säuglingsalter, als ein Symptom einer congenitalen, dysmetabolischen Cerebropathie.

Die k l i n i s c h e Symptomatik der Erkrankung ist: Verspätete psychosomatische Entwicklung und anfallsweise auftretende muskuläre Hypotonie, Atemstörungen, Blässe, seltene Blutstauung des Gesichtes, Trockenheit der Mundschleimhaut. Progressive Verschlechterung des Leidens mit EEG-Veränderungen, hochgradiger Dystrophie, Mikrocephalie mit Hydrocephalus e vacuo und Optikusatrophie.

Der Komplex der S t o f f w e c h s e l a n o m a l i e besteht in paroxysmaler Hyperglykämie und erhöhte Ausscheidung von Alanin und O x a l s ä u r e mit dem Harn. In einem von den Verfassern beschriebenen Fall, war die Oxalsäureausscheidung im Harn des 12 Monate alten Säuglings 66,75 mg in 24 Stunden (normaler Wert für das Alter 10-15 mg).

Die Verfasser nehmen an, daß es sich ursächlich um eine Störung im Stoffwechsel der Brenztraubensäure-Ester handelt, woraus die Abweichung im Stoffwechsel von Serin —→ Alanin (Hyperanalinurie), Serin —→ Glykokoll —→ Glyoxalsäure (Hyperoxalurie) und der Glukose (Hyperglykämie) resultiert.

g) Bei d y s t r o p h i s c h e n Säuglingen:

CUTRONEO und LIOTTA (1957) fanden in 89 % der Fälle von dystrophischen Säuglingen eine Erhöhung des Oxalsäuregehaltes im Harn, welche sich parallel zu einer Oxalämie verhielt. Werte sind nicht angegeben.

h) Bei Oxalsäure-Vergiftungen

Vergiftungen durch Oxalsäure und ihre löslichen Salze erhöhen ebenfalls die Oxalsäureausscheidung mit dem Harn. Genau wird dieses Thema in einem eigenen Kapitel (siehe Seite 65) behandelt.

i) Nach Äthylenglykoleinnahme

In zwei Selbstversuchen fand BACHEM (1917), daß sein Harn nach einer 2-tägigen Normalernährung 0,0128 g Oxalsäure enthielt. Nach Einnahme von 20 g Äthylenglykoll wies die gesamte zweitägige Harnmenge in dem einen Versuch 0,193 g , im anderen 0,144 g Oxalsäure auf.

Mit anderen Worten, die Oxalsäureausscheidung im Harn wurde durch das Äthylenglykol um das 11-15-fache erhöht.

Das ist natürlich von Wichtigkeit bei der Diagnose der Äthylen-Glykol-Vergiftungen; darüber wird in einem folgenden, eigenen Kapitel eingehend berichtet (siehe Seite 137).

3. Verminderte Ausscheidung:

a) Im Hungerzustand:

Eine deutliche Senkung der Harn-Oxalsäure kommt im Hungerzustand vor, wie aus den Versuchen von FLASCHEN-TRÄGER und MÜLLER (1938) zu entnehmen ist.

Am Abend vor dem Versuch wurde der Darm der Versuchspersonen durch Einlauf entleert, um die Bakterientätigkeit möglichst niedrig zu halten.

In folgender Tabelle stehen ausführlich die Versuchsergebnisse:

Erniedrigung der Harn-Oxalsäure im Hungerzustand:

Dauer der einzelnen Diätformel	D i ä t	Tagesmenge Oxalsäure in mg (Mittelwert)
1 Tag	Normale Kost	25,6
1 Tag	Nur Wasser	17,7
1 Tag	Nur Wasser	13,
1 Tag	Normale Kost	22,2
2 Tage	Normale Kost	19-30

Die Oxalsäure wurde nach der von den Verfassern angegebenen und schon beschriebenen Methode (Seite 39) bestimmt.

b) Bei einseitiger Ernährung:

POWERS und LEVATIN (1944) beobachteten bei der Bestimmung der Oxalsäurekonzentration im Harn von Gesunden, daß bei einseitiger Ernährung, wenn Gemüse völlig in der Nahrung fehlen, die Ausscheidung der Oxalsäure

mit dem Harn niedriger als normal ist. Das ist aus der von den Verfassern zusammengestellten Tabelle (Seite 40) zu ersehen.

V. PRIMÄRE HYPEROXALURIE UND =====

O X A L O S E =====

1. S y m p t o m a t i k - V e r l a u f - B E F U N D E

Die primäre Hyperoxalurie ist eine seltene, genetisch bedingte Erkrankung, die durch einen Fehler im Stoffwechsel der Oxalate entsteht.

Sie ist charakterisiert durch das frühe Auftreten von Nephrolithiasis und Nephrokalzinosis (Ablagerung von Kalziumoxalat-Kristallen im Nierenparenchym.) und durch die progressive Beeinträchtigung der Nierenfunktion, die bis zum Tode an Urämie führt. Bei der Sektion findet man Kalziumoxalat-Ablagerungen im extrasrenalen Gewebe, ein Zustand, den man als Oxalose bezeichnet. (SMITH und Mitarb. 1964).

Das Auftreten der Erkrankung durch zwei Generationen läßt auf eine dominante Vererbung mit verschiedener

klinischer Ausprägung schließen: einerseits eine benigne Oxalurie und Nephrolithiasis und andererseits eine schwere Hyperoxalurie mit Nephrokalzinose und Ablagerung von Kalziumoxalat auch in anderen Organen (Oxalose). Die Blutsverwandtschaft der Eltern, die sich oft nachweisen läßt, zeigt, daß die Eltern möglicherweise Träger eines Genes für Oxalose sind, falls die Erkrankung rezessiv vererbbar ist (ÖIGAARD und Mitarb. 1962).

Das wichtigste Symptom ist die **H y p e r o x a l u r i e** mit einer Ausscheidung von 400-500 mg Oxalsäure in 24 Stunden. Im Terminalstadium aber kann die Nierenfunktion so beeinträchtigt sein, daß normale oder subnormale Werte von Oxalsäure im Urin erscheinen. So war z.B. die Ausscheidung im Terminalstadium bei einem 19-jährigen Patienten mit klinisch diagnostizierter Oxalose nur noch 1 mg Oxalsäure in 24 Stunden, bei einer Diurese von 60 ml in 24 Stunden und einer Kreatininclearance von weniger als 0,1 ml pro Minute (LINDHOLM, 1965).

Die Erkrankung beginnt im Säuglings- und Kindesalter und kommt beim männlichen Geschlecht bedeutend häufiger vor (ORF, G., 1965). Gewöhnlich tritt der Tod vor dem 10. Lebensjahr ein und oft führt die Krankheit zum Tode durch renale Insuffizienz vor dem 20. Lebensjahr (HOCKADAY und Mitarb. 1965).

Selten manifestiert sich die Oxalose im Erwachsenenalter. KIEF (1964) berichtet über einen Oxalose-Fall, bei welchem erst im 35. Lebensjahr die ersten Erscheinungen eintraten. KOTEN und Mitarb. (1965) beschreiben zwei Fälle mit primärer Hyperoxalurie, die erst im 66. bzw. 62. Lebensjahr tödlich endeten und kurz vorher die erste Symptomatik zeigten.

Die mögliche Reihenfolge der pathologischen Ereignisse im Verlauf der primären Hyperoxalurie skizzierten ARCHER und Mitarb. (1957) wie folgt:

Erhöhte Bildung von Oxalaten



Erhöhte Konzentration von Oxalaten
in den Körperflüssigkeiten



Erhöhte Harnausscheidung von Oxalaten



Harnsteinbildung, Nephrokalzinose,
rezidivierende Pyelonephritis



Niereninsuffizienz und renale
Hypertension

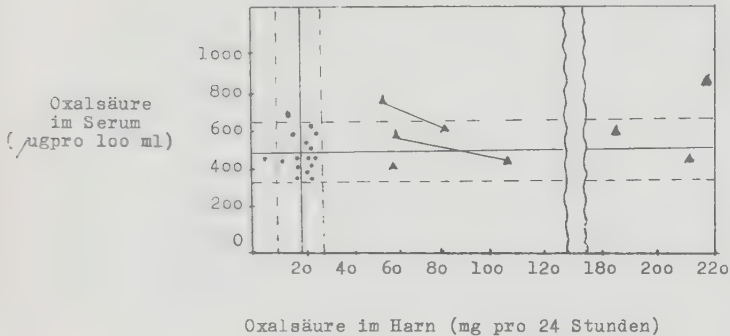
Oxalose

(Ablagerung von
Oxalaten im
extrarenalem
Gewebe)

In 6 Patienten mit primärer Hyperoxalurie untersuchten ZAREMBSKI und HODGKINSON (1963) die Oxalsäureausscheidung im Harn und den Oxalsäuregehalt des Serums.

Dabei stellte sich heraus, daß der Oxalsäurespiegel des Serums in normalen Grenzen lag mit Ausnahme zweier Patienten, welche eine Erhöhung des betreffenden Wertes zeigten. Diese Erhöhung normalisierte sich in einem der beiden Fälle innerhalb von drei Monaten. Die Oxalsäureausscheidung mit dem Harn ergab hohe Werte bei diesen Patienten.

Dieses Verhältnis zwischen Serum- und Harnoxalsäure in Patienten mit primärer Hyperoxalurie und zum Vergleich in gesunden Personen, zeigt folgende schematische Darstellung:



: Das Verhältnis zwischen Serum- und Harnoxalsäure in gesunden Erwachsenen und in Patienten mit primärer Hyperoxalurie.

● Gesunde. ▲ Kranke. (Die miteinander verbundenen Dreiecke zeigen Werte derselben Patienten in einem Intervall von 3 Monaten).

Durchgehende Linien = normale Werte.

Durchbrochene Linien = 95 % Schwankung der normalen Werte.

(Nach ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1963)

Diese Resultate werden durch die Beobachtungen von CRAWHALL und WATTS (1961) bestätigt und folgendermaßen begründet:

"Bei primärer Hyperoxalurie scheinen die Werte des Oxalsäuregehaltes im Serum normal, oder im Terminalstadium der Erkrankung, leicht erhöht zu sein. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Oxalsäurewerten des Plasmas und dem Grad der Azotämie. Obwohl bekannt ist, daß die endogene Produktion der Oxalsäure bei dieser Erkrankung erhöht ist, scheint die Ausscheidung der Oxalsäure durch die Niere gut zu funktionieren, so daß dieses Ion, so lange keine intrarenalen Kalziumoxalat-Ablagerungen bestehen, vollständig ausgeschieden wird."

Von denselben Verfassern stammt folgende Tabelle, die ausführlich die Ergebnisse ihrer Arbeiten wiedergibt:

Die Oxalsäure wurde enzymatisch bestimmt. Die normalen Oxalsäurewerte sind nach ihren Angaben weniger als 0,8 mg Oxalsäure in 100 ml Plasma.

Patient	Nummer der Bestimmungen	Geschlecht	Plasma-Oxalsäure : mg/100 ml	Rest-N. mg/100 ml
C.D.	1	F	1,2	150
	2		0,8	340
J.S.	-	M	0,4	62
R.D.	1	M	0,4	40
	2		0,6	95
	3		2,0	--
P.B.	1	M	0,6	30
	2		0,4	37
C.B.	1	F	0,2	30
	2		0,4	44
A.T.	-	M	1,6	250

: Oxalsäuregehalt des Plasmas in 6 Patienten mit primärer Hyperoxalurie.

(Nach CRAWHALL und WATTS, 1961)

ZAREMBSKI und HODGKINSON (1963) stellten weiter fest, daß die Renalclearance für Oxalsäure in den Fällen mit primärer Hyperoxalurie viel höher liegt (12,4 bis 42,6 ml/Min.), als bei gesunden Erwachsenen (3,4 bis 5,0 ml/Min.).

Bei Gesunden werden bis 96 % der filtrierte Oxalsäure rückresorbiert, während der entsprechende Wert bei

Kranken mit primärer Hyperoxalurie nur 7-73 % beträgt. Die Autoren schließen hieraus, daß normalerweise eine aktive Rückresorption für die Oxalsäure durch die Tubuli bestehe und dieser Mechanismus anscheinend in den Fällen von primärer Hyperoxalurie herabgesetzt sei. So könne man sich den enormen Unterschied zwischen den Oxalsäuregehalten im Serum und im Urin erklären.

Die Diagnose "primäre Hyperoxalurie" bzw. Oxalose wird in den meisten Fällen erst post mortem durch den Sektionsbefund festgestellt, denn die klinischen Symptome, vor allem im Terminalstadium führen meist zur Diagnose "Urämie unbekannter Ursache" oder "Infektion des Harntraktes mit Niereninsuffizienz" und evtl. röntgenologisch erfassbaren Nierensteinen (KOTEN und Mitarb.1965).

Dieselben Verfasser meinen, daß für den weiteren Verlauf der Erkrankung nicht nur die abnorm hohe endogene Bildung von Oxalsäure verantwortlich ist. Das Auftreten einer Hyperplasie der Glandula Parathyreoidaa in dem einen von ihnen untersuchten Fall, zusammen mit dem erhöhten Phosphat-Serum-Spiegel und die Acidose in beiden Fällen sprechen für einen sekundären, renalen Hyperparathyreodismus, mit folgender Kalziummobilisation und Ablagerung von Kalziumoxalat in den Nierentubuli mit weiterer Beeinträchtigung der Nierenfunktion und als Folge verminderte Ausscheidung der Oxalsäure, was wiederum zur Erhöhung des Oxalsäurespiegels im Blut und Ablagerung der Oxalatsteine in den Geweben führt. Kalzium-Ablagerungen in den Arterien der Extremitäten führen zu ischämischen Schmerzen, wie in beiden Fällen von KOTEN und Mitarb. berichtet wird.

2. Pathologisch - anatomische Veränderungen:

Die Erkrankung zeichnet sich pathologisch-anatomisch aus durch Kalziumoxalat-Monohydrat- und Trihydratablagerungen im Nierenparenchym mit oder ohne Konkrementen im Nierenbecken, sowie fakultativ in anderen Organen, wie Skelettsystem (Femur, Rippen, Wirbeln), Herz, Leber, Milz, Lymphknoten, Lunge, Pankreas, Schilddrüse, Thymus Gonaden, Hypophyse, Uterus und quergestreifter Muskulatur (HAHLWEG und Mitarb. 1966; ENGER und MITARB, 1965; KOTEN und Mitarb. 1965; ORF, G., 1965).

In der Niere besteht gleichzeitig interstitielle Nephritis mit Vernarbung des interstitiellen Gewebes (HAHLWEG und ORF, 1966).

Wenn die Kristallablagerungen massiv sind, können sie röntgenologisch erfaßt werden (ORF, G., 1965).

Die mikroskopischen Veränderungen der Nieren bestehen in: Hydropische Degeneration der Tubulus-Epithelzellen, Ablagerung von Kalzium-Kristallen hauptsächlich im proximalen Tubulus, aber auch spärlich im distalen Tubulus und den Sammelröhrchen. Im Interstitium sind ebenfalls kristalline Massen vorhanden, umgeben von entzündlichen Infiltraten (KOTEN und Mitarb., 1965; ENGER und Mitarb., 1965; HAHLWEG und ORF, 1966).

Nach KIEF (1964) findet man Oxalsäurekristalle auch in der Basalmembran und den Endothelzellen der Glomeruli.

Die Kalziumoxalat-Ablagerungen am Herzmuskel gehen mit einer fibroblastischen Myokarditis einher, als einer reaktiven Veränderung auf die, durch die Toxizität der Kalziumoxalatkristalle bedingte Nekrose, mit Bildung von Fremdkörperriesenzellen (HAHLWEG und ORF, 1966; KIEF, 1964; ORF, G., 1965; ENGER und Mitarb., 1965).

Aus dem Kalziumoxalat im Gewebe wird wahrscheinlich Oxalsäure frei, welche zu dessen entzündlichen Veränderungen führt (KOTEN und Mitarb., 1965).

Kalziumoxalat-Kristalle lagern sich auch an der Wand von Arterien und zwar zwischen Tunica media und Lamina elastica interna. Solche Gefäße fand man in verschiedenen Organen wie: Pankreas, Lunge, Extremitäten, Milz, Prostata, Nebennieren, Herz, quergestreifter Muskulatur (KOTEN und Mitarb., 1965; ENGER und Mitarb., 1965).

3. U r s a c h e:

Die Ursache der Oxalose und primären Hyperoxalurie scheint weder eine erhöhte Oxalsäureaufnahme durch die Nahrung, noch ein verminderter Abbau der Oxalsäure zu sein.

Eine erhöhte Bildung von Oxalsäure im Körper als Folge eines Enzymdefektes, scheint eher die Ursache der Erkrankung zu sein (HOCKADAY und Mitarb., 1965).

- - -

Der normale oder leicht erhöhte Oxalsäurespiegel im Serum von Patienten mit primärer Hyperoxalurie bei der gleichzeitig vorhandenen hohen Nieren-Clearance für Oxalsäure, sprechen ebenfalls für ein erhöhtes Angebot an Oxalsäure bei dieser Erkrankung (ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1963).

Bei der Oxalose handelt es sich um eine Stoffwechselanomalie, die vermutlich auf einer Abbaustörung des Glykokols beruht (ARCHER und Mitarb., 1957).

Nach SMITH und Mitarb. (1964) werden vier Stoffwechselanomalien, als Ursache für die enorme Ablagerung von Oxalaten angenommen:

- 1.) Gesteigerte Absorption
- 2.) Verminderte Ausscheidung
- 3.) Verminderter Abbau
- 4.) Gesteigerte Bildung im Organismus

Dabei halten die Verfasser eine zunehmende Bildung von Oxalaten für den entscheidenden Stoffwechselfehler der Oxalose und meinen, daß eine erhöhte Bildung der Oxalsäure aus Glyoxalsäure, dem einzigen unmittelbaren Vorläufer, die Folge von zwei Ursachen sein kann:

- 1.) Einer angeborenen erhöhten Aktivität eines Fermentes, welches fähig ist diese Reaktion zu katalysieren, oder
- 2.) Einer erhöhten Anhäufung des Vorläufers Glyoxalsäure.

Da aber in Versuchen mit Lebermitochondrien von Fäallen mit primärer Hyperoxalurie die fermentative Umwandlung von Glyoxylsäure in Oxalsäure normal war, kommt wahrscheinlich die Anhäufung von Oxalaten an zweiter Stelle gegenüber eines angeborenen Fehlers in der Bildung von Glyoxylsäure; kurz gefaßt, "Oxalose ist die Folge einer zu Grunde liegenden "Glyoxalose" "(SMITH und Mitarb., 1964).

Isotopenversuche von FREDERICK und Mitarb. (1963) zeigten, daß bei Patienten mit primärer Hyperoxalurie die Reaktion Glyoxalsäure $\longrightarrow$ CO₂ + Ameisensäure gestoppt ist, was zu einer Anhäufung von Glyoxalsäure führt.

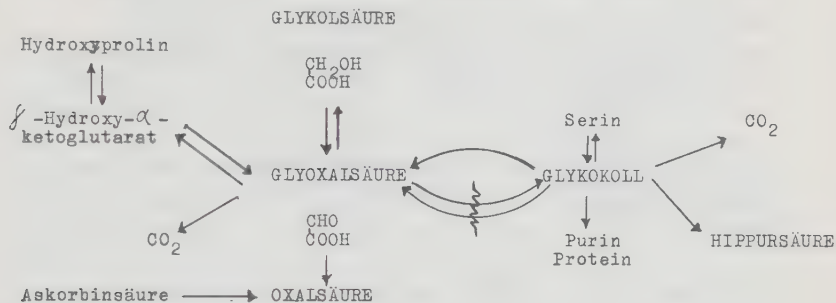
Im Gegensatz hierzu meint LINDHOLM (1965), daß der Fehler in einer Blockierung der Reaktion Glyoxalsäure $\longrightarrow$ Glykokoll besteht, mit daraus folgender Anhäufung der Glyoxalsäure.

Mit dieser Ansicht stimmen auch die Ergebnisse der Versuche von HOCKADAY und Mitarb. (1965) überein:

Patienten und gesunden Personen wurde ¹⁴C-Glyoxalsäure und ¹⁴C-Glykolsäure intravenös verabreicht. Anschließend wurde der ¹⁴C-Gehalt im CO₂ der Ausatemungsluft und in der Oxalsäure, Glyoxalsäure, Glykolsäure und Hippursäure des Harnes ermittelt. Dabei stellte sich heraus, daß der ¹⁴C-Gehalt der erwähnten Verbindungen bei den Patienten wesentlich geringer als bei den gesunden Personen war.

Dieses Ergebnis spricht für eine Störung in der Transaminierung der Glyoxalsäure in Glykokoll bei den Patienten mit primärer Hyperoxalurie.

Schematisch wird von den Verfassern die Synthese der Oxalsäure im Säugetierorganismus und der Stoffwechselfehler bei der primären Hyperoxalurie folgendermaßen dargestellt:



: Die gezackte Linie zeigt die Stelle des Stoffwechselblocks bei der primären Hyperoxalurie.

WILLIAMS and SMITH (1968) unterteilen aufgrund ihrer Forschungsergebnisse die Hyperoxalurie in zwei von einander unabhängige Enzymanomalien. Die eine ist auf eine mangelnde Aktivität der 2-Oxo-Glutarat-Glyoxalat-Carboligase zurückzuführen. Es kommt zu einer Anhäufung des Glyoxalats, das nach Oxydation als Oxalsäure ausgeschieden wird zusammen mit einer verstärkten Ausscheidung von Glykolsäure. Die andere ist auf eine, eventuell durch einen Inhibitor bedingte, fehlende Aktivität der D-Glycerin-Säuredehydrogenase, die wahrscheinlich identisch mit der Glyoxalatreduktase ist, zurückzuführen. Es kommt zu einer verstärkten Bildung und Ausscheidung.

dung von Oxalsäure und L-Glycerinsäure. Den Nachweis der letzteren Anomalie führten die Verfasser an bisher vier Patienten, wovon drei Geschwister waren. Bei den Eltern der Geschwister lag die Aktivität des Enzyms an der unteren Grenze der Norm und deutlich unter der Norm, was auf einen genetisch bedingten Defekt hinweist.

Die A s k o r b i n s ä u r e ist ebenfalls ein Stoffwechselvorläufer der Oxalsäure im Säugetierorganismus.

ATKINS und Mitarb. (1963) stellten nach Versuchen, um das Verhältnis zwischen Ascorbinsäure und erhöhter Ausscheidung von Oxalaten im Harn zu überprüfen fest, daß dieser Überschuß unabhängig vom Stoffwechsel der Ascorbinsäure ist.

4. T h e r a p i e:

Nach HOCKADAY und Mitarb. (1965) kann die Therapie der primären Hyperoxalurie, bzw. der Oxalose in zwei verschiedenen Richtungen erfolgen:

Einerseits muß man versuchen die Löslichkeit des Harnoxalates zu erhöhen und andererseits den Stoffwechsel so zu beeinflussen, daß die Menge der im Körper gebildeten Oxalate und dadurch die mit dem Harn ausgeschiedene Menge reduziert wird.

Dieselben Verfasser meinen weiter, daß das Vermeiden von Lebensmitteln, mit einem hohen Oxalsäuregehalt

wie Spinat, Tomaten, Rhabarber, Schokolade, Kaffee und Tee und das Trinken von großen Flüssigkeitsmengen keinen großen Erfolg habe. Auch eine eiweißarme Kost reduziert nicht die Menge der Harn-Oxalsäure.

Da P y r i d o x i n (Vitamin B₆) ein notwendiger Faktor für die Umwandlung von Glyoxalsäure in Glykoll ist und der Stoffwechselfehler dieser Erkrankung anscheinend in dieser Reaktion liegt (LINDHOLM, 1965; HOCKADAY und Mitarb. 1965), wurden von FREDERICK und Mitarb. (1963) damit Therapieversuche unternommen und zwar täglich mit 5 mg Pyridoxin kombiniert mit 5 mg Folsäure, die aber zu keinem nennenswerten Erfolg führten.

VI. V E R G I F T U N G E N D U R C H O X A L S Ä U R E

UND IHRE L Ö S L I C H E N S A L Z E

(Kalium- und Natrium-Oxalat)

1. V e r g i f t u n g s m ö g l i c h k e i t e n :

Oxalsäure führt seltener zu Vergiftungen als ihre löslichen Salze, als vor allem das Kleesalz (Kalium-Tetraoxalat), welches im Haushalt, im Gewerbe und in der Industrie vielfache Anwendung findet.

In Kriegszeiten wurden auch Vergiftungen durch Anwendung der reichlich oxalsäurehaltigen R h a b a r b e r -

b l ä t t e r als Spinat beobachtet (MOESCHLIN, 1964).

Der häufigste Aufnahmeweg ist der M a g e n d a r m -
k a n a l. Die Vergiftungen ereignen sich als:

- 1) Selbstmord
- 2) Verwechslung mit Bittersalz, Glaubersalz u.a.
- 3) Morde (Kindermord),

obgleich diese Substanzen wegen ihres schlechten Geschmacks dazu nicht geeignet erscheinen (BALAZS, 1934); JEGHERS und MURPHY, 1945).

Außer der Einnahme des Giftes durch die Mundhöhle, kommt bei den chronischen Schädigungen die Aufnahme durch die H a u t in Betracht (HOLSTEIN, 1961).

Das Einführen von Oxalaten in die V a g i n a und U t e r u s in der Absicht einen Abortus zu provozieren, führt zur Zerstörung dieser Organe und zu allgemeinen Erscheinungen, ähnlich denen, die bei der peroralen Einnahme von Oxalaten vorkommen (v. OETTINGEN, 1958).

Außerordentlich selten ist die akute Oxalatvergiftung nach p a r e n t e r a l e r Verabreichung.

1966 beschrieb DVORÁČKOVA eine mit tödlichem Ausgang akut verlaufende Vergiftung durch versehentliche i.v.-Gabe von N a t r i u m - O x a l a t bei einem 16-jährigen Mädchen, anstelle von Procaininfusion. Wie der Verfasser meint, war das der erste in der Literatur erwähnte Fall einer parenteralen, akuten Oxalatvergiftung.

2. A k u t e u n d s u b a k u t e V e r g i f t u n g e n :

a) S y m p t o m a t i k - V e r l a u f

B e f u n d e :

Die Symptome bei der akuten Vergiftung manifestieren sich innerhalb von w e n i g e n M i n u t e n bis e i n i g e n S t u n d e n nach der Gifteinnahme.

Der Verlauf und der Ausgang der Vergiftung hängen nicht nur von der eingenommenen Giftmenge ab, sondern auch von anderen Faktoren, wie der F o r m, in welcher das Oxalat eingenommen wurde (als freie Säure oder in Salzform; Kombination mit Alkohol soll besonders ungünstig sein), das I n t e r v a l l zwischen dem Zeitpunkt der Einnahme und dem Einsetzen der Therapie, dem Z u - s t a n d des Patienten, dem Zustand der N i e r e n und der M a g e n a c i d i t ä t (JEGHERS und MURPHY, 1945; BALAZS, 1934).

Man hat nach dem Auftreten und Verlauf der Symptome 2 Formen einer Oxalatvergiftung herausgehoben:

Vergiftungen, die vor allem zu einer H e r z- und K r e i s l a u f s c h ä d i g u n g führen und andere, bei denen eine N i e r e n s c h ä d i g u n g im Vordergrund steht (FIGDOR, 1961; BALAZS, 1934).

Für das Entstehen beider Typen spielt außer der individuellen Reaktion, die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Resorption eine Rolle. Bei r a s c h e r Resorption einer entsprechenden Menge Oxalsäure kommt es zu Schwäche, Insuffizienz und Lähmung der Gefäße und des Herzens.

Ist die Resorption eine l a n g s a m e, dann manifestieren sich Funktionsstörungen der Nieren.

In Fällen mit rasch einretendem, tödlichen Ausgang (in den ersten 48 Stunden) ist die Kreislaufinsuffizienz die unmittelbare Ursache.

Bei später erfolgendem Tod veranlaßt die Niereninsuffizienz den Exitus.

Bei den tödlichen Fällen überwiegt der Kreislauftyp, bei den abheilenden der Nierentyp.

Mit anderen Worten, die Prognose ist bei Kreislaufbeeinträchtigung die ernstere (BALAZS, 1934).

Die Symptome kann man unterteilen in solche, die durch die l o k a l e Wirkung des Giftes entstehen und andere, die aus der R e s o r p t i o n und E x - k r e t i o n der Oxalsäure resultieren.

Gleich nach der Gifteinnahme manifestiert sich schlechter, b i t t e r - s a u r e r G e s c h m a c k, B r e n n e n g e f ü h l im Mund, Pharynx und Magengegend. Es kann auch D y s p h a g i e und D r u c k - g e f ü h l auf dem Thorax vorkommen. Innerhalb einiger Minuten kommt es zu Erbrechen (JEGHERS und MURPHY, 1945).

Nach der Resorption des Giftes treten wegen der Kalziumverarmung des Organismus infolge des Übergangs des löslichen Kalziums in das unlösliche Kalziumoxalat tetanische K r ä m p f e auf (NEUGEBAUER, 1962), sowie

akutes Herz- und Kreislaufversagen und später vorübergehende oder in Anurie und Urämie endende Nierenfunktionsstörung (LUDEWIG und LOHS, 1968).

Zur Symptomatik wird von VOEGT und HOEPPENER (1956) folgendes kurz skizziert:

Frühsymptome: Ätzgastritis mit Magenbeschwerden und Erbrechen, Pulsverlangsamung, Atemnot, Zyanose. Häufig sterben die Kranken bereits innerhalb der ersten Viertelstunde, oder im Verlauf des ersten Tages an akutem Herzversagen.

Wird dieses Stadium überstanden, so treten Schäden in Form einer Niereninsuffizienz auf = Spätsymptome.

Im einzelnen stehen folgende Symptome im Vordergrund:

Erbrechen: Tritt sofort, seltener nach einigen Stunden auf und hält im allgemeinen 1 - 2 Tage, manchmal nur einige Stunden an. Fallweise wiederholt sich das Erbrechen am 5. oder 6. Tag, aber in diesem Zeitpunkt ist es mehr als eine urämische Erscheinung zu deuten. Selten kann das Erbrechen wochenlang anhalten und auch noch nach der Heilung auftreten, besonders wenn salzige oder saure Speisen genommen werden, wahrscheinlich als eine nervöse Reaktion, weil dadurch der Patient an den Geschmack der Oxalsäure erinnert wird.

Das Erbrechen ist schleimig, wenn das Gift auf vollem Magen genommen wurde, oder blutig, von Hämatin braun bis schwarz gefärbt, wenn der Magen leer war (BALAZS, 1934).

Oft ist das Erbrechen von Durchfällen (manchmal blutig) und selten von Obstipation begleitet (JEGHERS und MURPHY, 1945; FIGDOR, 1961).

BALAZS (1934) erwähnt im Gegensatz häufiger Obstipation und seltener Diarrhöen (in 10 % in den von ihm beobachteten 162 Vergiftungsfällen), vor allem dann, wenn die Oxalsäure in alkoholischen Getränken genommen wurde.

Tonisch-klonische Krämpfe können auftreten (NEUGEBAUER, 1962; JEGHERS und MURPHY 1945). Es wurden Hyperreflexien aber auch normale und abgeschwächte Reflexe beschrieben (FIGDOR, 1961). Muskelkontraktionen besonders im Gesicht und oberen Extremitäten treten häufig in schweren Fällen schon am ersten Tag, in mittelschweren erst am 4. bis 5. Tag auf (BALAZS, 1934). Bei den vom selben Verfasser untersuchten 162 Vergiftungsfällen sind nur bei einem Prozentsatz von 3,17 tonisch-klonische Krämpfe aufgetreten.

Die Zeit des Auftretens der Krämpfe, ihre Ursache, die eingenommene Giftmenge und der Ausgang der Vergiftung werden in folgender Tabelle dargestellt (nach BALAZS, 1934):

Eingenommene Giftmenge (g)	Auftreten der Krämpfe nach:	Ursache (U=Blutharnstoff)	Ausgang der Vergiftung
25	12 Std.	Giftwirkung	tödlich
15	15 "	Giftwirkung	tödlich
20	3 Tage	Urämie (U=240mg%)	Heilung
40	5 "	Urämie (U=224mg%)	Heilung
20	5 "	Urämie (U=192mg%)	Heilung
10	6 "	Urämie (U=290mg%)	Heilung

Als Ursache der Krämpfe nehmen JEGHERS und MURPHY (1945) die Verarmung des Organismus an Kalzium an, während BALAZS (1934) nur die innerhalb der ersten (höchstens) zweiten 24 Stunden auftretenden Krämpfe auf diese Ursache zurückführt.

Bei seinen Beobachtungen hat sich herausgestellt, daß nur in zwei Fällen die aufgetretenen Krämpfe Folge der durch die Oxalsäure verursachten Kalziumausschwemmung war, während in vier Fällen die Krämpfe urämischer Natur waren, da der Blutharnstoff sehr hoch war (siehe umseitige Tabelle).

Außerdem sollte bis zu diesem Zeitpunkt (3., 5., 6. Tag nach der Gifteinnahme) durch die Behandlung der Kalziumverlust aufgehoben sein.

C e r e b r a l e S y m p t o m a t i k: besteht in Benommenheit bis zu tiefer Bewußtlosigkeit (FIGDOR, 1961).

Bei schweren Fällen stehen die cerebralen Erscheinungen im Vordergrund und können bis zum Tode andauern (DVORACKOVA, 1966; NEUGEBAUER, 1962).

Nach JEGHERS und MURPHY (1945) äußert sich die Beeinträchtigung des Zentralnervensystems in Erregbarkeit oder Depressionen und die Symptome variieren zwischen einem akuten, manischen Zustand bis Stupor und Koma.

K r e i s l a u f b e e i n t r ä c h t i g u n g :

Das Herzversagen gehört zu den Frühsymptomen und führt häufig innerhalb der ersten Minuten, oder Stunden, oder

im Verlauf des ersten Tages zum Tode.

Die schlechten Kreislaufverhältnisse äußern sich in: Pulsverlangsamung, Erniedrigung des Blutdrucks, Atemnot, Zyanose, manchmal Herzerweiterung (VOEGT und HOEPPNER, 1956; FIGDOR, 1961).

BALAZS (1934) beobachtet sehr häufig Bradykardien, die manchmal schon eine halbe Stunde nach der Vergiftung, in anderen Fällen wieder erst am 2. oder 3. Tag, oder später auftreten. Selten tritt die Bradykardie sofort auf; sie kann bis zum Tode andauern.

WACHSMUTH (1955) beobachtet in dem von ihm beschriebenen Fall, entgegen sonstiger Erfahrung, Tachykardie. Ständige und hochgradige Tachykardie kommt in prognostisch ungünstigen Fällen vor (BALAZS, 1934).

Nach FIGDOR (1961) ergibt die Kombination von Tachykardie, niederem Blutdruck und Zyanose eine besonders schlechte Prognose.

Die Ä t z w i r k u n g e n, die durch die lokale Giftwirkung entstehen, sind nie tiefgreifend und selten bleiben Strikturen oder dauernde Schluckbeschwerden zurück (FIGDOR, 1961). Die Ätzwirkungen sind bei der reinen Oxalsäure ausgeprägter als bei ihren Salzen (JEGHERS und MURPHY, 1945). BALAZS (1934) konnte bei einem Drittel der 162 von ihm beobachteten Vergiftungsfälle (besonders wenn die Oxalsäure in verdünnter Lösung eingenommen wurde) keine Veränderungen im Mund und Rachen wahrnehmen; höchstens am 2. oder 3. Tag einen feinen, weissen Belag der Zunge.

Im anderen, größeren Teil der Fälle wurde Hyperämie und Ödem der Mund- und Rachenraum-Schleimhaut, sowie dicker, weisser, samtartiger Zungenbelag beobachtet. Geschwürige Verätzungen wurden nur bei Fällen mit schweren Vergiftungssymptomen beobachtet. Nur in einem einzigen Fall hat die Ätzwirkung der Oxalsäure zum tödlichen Ausgang geführt.

N i e r e n s c h ä d i g u n g: Sie gehört zu den Spätsymptomen und tritt auf bei Patienten, die die ersten Symptome überlebt haben. Sie äußert sich in Oligurie, die in Anurie übergehen kann. Dieser Zustand verschlechtert die Prognose. Sonst folgt dieser Anurie eine Polyurie und Hyposthenurie, die für längere Zeit besteht (JEGHERS und MURPHY, 1945).

Diese Polyurie tritt bei allen mittelschweren oder abgeheilten schweren Fällen auf (FIGDOR, 1961). Bei dem von diesem Verfasser erwähnten Fall einer 49-jährigen Frau, die in suicidalen Absicht 1/16 Liter Oxalsäure zu sich nahm und noch gerettet werden konnte, trat ebenfalls nach der Oligurie eine ausgesprochene Polyurie auf: Am 24. Behandlungstag betrug die 24-stündige Harnmenge 7 Liter und eine Diurese von 4 Litern pro 24 Stunden streckte sich über 5 Wochen lang, bei einer peroralen Flüssigkeitsaufnahme von maximal 2,5 Litern.

Die Folge der Polyurie und des niederen spezifischen Gewichtes des Harnes ist der kaum stillbare D u r s t der Oxalsäurevergifteten (BALAZS, 1934).

Die Nierenschädigung wird von VOEGLT und HOEPPENER (1956) klinisch analysiert in:

A f f e k t i o n des G l o m e r u l u m: dafür sprechen folgende Befunde: Hämaturie, Albuminurie, verzögerte Blauausscheidung. Die Oligurie in den ersten Tagen ist das Zeichen, daß das geschädigte Glomerulum nur wenig Ultrafiltrat produziert. Die Folge ist eine Vermehrung der harnpflichtigen Substanzen im Blut, sowie ein Anstieg des Blutdrucks.

A f f e k t i o n des t u b u l ä r e n A p p a r a t e s: Der Tubulus-Apparat ist anfangs noch normal, da das spezifische Gewicht des Harnes in den ersten Tagen in normalen Grenzen schwankt (1015-1003). Dann folgt das Stadium der Polyurie mit Iso- bzw. Hyposthenurie, was durch ein Versagen der Rückresorption von Wasser im distalen Tubulus zu erklären ist. Durch die Phenolprobe kann man diesen Schaden nachweisen.

Als wahrscheinliche Folge der Nierenschädigung erwähnt FIGDOR (1961) das Auftreten von Ö d e m e n im Gesicht, Lumbal- und Sakralregion und in geringem Umfang prätibial.

Über das Verhalten des B l u t d r u c k s schreibt BALAZS (1934), daß es in schweren und mittelschweren Fällen zur Blutdruckerniedrigung nach gelegentlich anfänglicher Steigerung kommt. Die spastische Kontraktion der Gefäße ist scheinbar der Vorläufer der Herzschwächung.

Im weiteren Verlauf der Vergiftung erhöht sich häufig der Blutdruck als Folge der Niereninsuffizienz, um mit fortschreitender Heilung wieder zu sinken.

Oft bleibt der Blutdruck auch nach der Heilung eine Zeitlang niedrig (90 mm Hg systolisch), wahrscheinlich als Folge der durch die Oxalsäure hervorgerufenen Herzläsion.

Einen Leberschaden hat FAZEKAS (1959) histologisch bei der Obduktion festgestellt.

Klinische Symptome von seiten der Leber werden jedoch von anderen Autoren nicht erwähnt.

In dem von FIGDOR (1961) beobachteten Fall werden die Leberfunktionsproben (Takata, Thymol, Diastasen) als normal bezeichnet. Es bestand bei der Aufnahme lediglich ein Subikterus und einige Tage danach, lag das Serumbilirubin bei 1,4 mg %.

Blutungen aus dem Genitale und der Nase, letztere häufig im Stadium der Urämie.

Die Temperatur ist in den ersten Stunden bei schweren Fällen erniedrigt, im größten Teil der Fälle jedoch später erhöht (BALAZS, 1934).

Subjektive Beschwerden: Schmerzen in der Magengegend, eigentümlicher Mundgeschmack, Schwindelgefühl, Schwäche. Hartnäckige und andauernde Kopfschmerzen. Schluckbeschwerden, Schmerzen in der Sternalgegend als Folge der lokalen Wirkung kommen nur nach dem Trinken von konzentrierten Lösungen vor. Schmerzen der Kreuz- und Nierengegend, gelegentlich stenokardische Beschwerden (BALAZS, 1934).

Als seltenes Symptom erwähnt bei einem von ihm beobachteten Fall WACHSMUTH (1955) einen Geschmack

i r r i t a t i o n. Die Patientin hatte in den ersten 4 bis 5 Tagen eine Abneigung gegen süße Speisen und selbst ungesüßte wurden als süß empfunden und abgelehnt.

Nach BALAZS (1934) treten häufig E m p f i n d u n g s - s t ö r u n g e n, hauptsächlich als Parästhesien in den Extremitäten in Form von Kribbeln und Ameisenlaufen auf.

Seltener H y p e r ä s t h e s i e n: Häufig klagen die Patienten über Hautjucken. In zwei Fällen beobachtete der Verfasser U r t i c a r i a.

U r i n b e f u n d : Nach JEGHERS und MURPHY (1945) zeigte die Untersuchung des Urins: Albuminurie, zahlreiche Epithelzellen, hyaline Zylinder, Erythrozyten und Kalziumoxalat-Kristalle. Nach MOESCHLIN (1964) lautete der Harnsedimentbefund: "Keine Erythrozyten, keine Leukozyten, vereinzelte Zylinder, massenhafte Oxalate." Auch Albuminurie wird erwähnt.

Die Eiweißausscheidung im Harn kann unmittelbar nach der Vergiftung beginnen, oder man findet erst nach 2 bis 3 Tagen höhere Werte. Die Albuminurie bildet sich gewöhnlich in wenigen Tagen zurück (FIGDOR, 1961; BALAZS 1934).

In dem von FIGDOR beobachteten Fall erreichte die Albuminurie am 6. Tag nach der Vergiftung ihren höchsten Wert mit 6,4 %/24 Stunden und nach dem 10. Tag war der Urin der Patientin eiweißfrei.

Die Albuminurie kann noch höhere Werte erreichen. KOCH (1931) erwähnt bei einer Patientin einen Eiweißwert von 22 %.

Eine beträchtliche Oxalsäureausscheidung mit dem Harn erwähnt ebenfalls KOCH im gleichen Vergiftungsfall von 472,68 mg Oxalsäure am Abend des Vergiftungstages

BALAZS (1934) ist der Meinung, daß man bei der Bewertung der im Harn gefundenen Oxalsäure zurückhaltend sein muß, da die Oxalsäureausscheidung in den ersten Tagen den physiologischen Höchstwert von 0,02 g/24 Stunden nicht überschreitet. Am 4. bis 5. Tag nach der Einnahme des Giftes kann der Urin mehr Oxalsäure als in den ersten Tagen enthalten und diese Ausscheidung kann über 3 bis 5 Wochen hinweg erfolgen.

Als seltenen Befund des Harnsediments erwähnen GIES und POLSTORFF (1932) H a r n s ä u r e k r i s - t a l l e.

Einen auffallenden Befund des B l u t b i l d e s beschreibt BALAZS (1934): "Leukozyten auffallend gequollen, Zellgrenzen verschwommen, die Kerne zeigen Vakuolen. Diese Veränderungen sind bei den Neutrophilen ausgeprägter als bei den Lymphozyten. Viele Leukozyten sind zerbröckelt, die Kerne stehen frei. Durch Quellung kann die Größe der Leukozyten das 1 /2 bis 2-fache der normalen betragen. Die Erythrozyten sind unverändert. Häufig Plasmazellen."

b) P a t h o l o g i s c h - a n a t o m i s c h e
V e r ä n d e r u n g e n
(M a k r o - u n d m i k r o s k o p i s c h)

Entsprechend der lokalen Ätzwirkung des Giftes findet man bei oraler Aufnahme weißliche Ättschorfe an Lippen, Zungenrücken, an den hinteren Gaumenbögen und an den freien Rändern der Epiglottis.

Mäßige R ö t u n g u n d ö d e m a t ö s e Durchtränkung der Aryknorpel und Epiglottis, mit viel blutigem S c h l e i m bedeckt.

Die Schleimhäute der Gingiva, Lippen und Backen sind weißlich-grau aufgelockert und verquollen (FIGDOR, 1961; FAZEKAS, 1959).

Die S c h l e i m h a u t des Ösophagus, Magens, Duodenum und Dünndarmes ist verquollen, teils blass gräulich-rot, teils dunkelrot mit flächenhaften, kleinen, verstreuten Blutungen (FAZEKAS, 1959). In der Magenschleimhaut finden sich reichlich Kalziumoxalat-Kristalle (WIRTH und M₁tarb. 1967).

Es besteht eine hochgradige L u n g e n h y p e r - ä m i e (das Organ ist von schwarz-roter Farbe) mit dunkelrotem, blutigem Schleim in den Bronchien, deren Schleimhaut verquollen ist, und Atelektasen der Unterlappen.

Die M i l z ist blutreich, das P a n k r e a s zeigt Hyperämie.

L e b e r: Schnittfläche dunkel, bräunlich-grau, mit verwaschener Läppchenzeichnung.

Mikroskopisch: fleckige Verfettung. Zahlreiche Fetttröpfchen in den Endothelzellen der Leberkapsel und in den Kupffer'schen Sternzellen. Blasser als normal ist die Kernfärbung der Leberzellen im Bereiche der Verfettung (FAZEKAS, 1959).

Nekrose des M y o k a r d s und der S k e l e t t - m u s k u l a t u r (DVORACKOVA, 1966).

Die wichtigsten Veränderungen findet man in den Nieren und im Gehirn.

N i e r e: Hochgradige Hyperämie und trübe Schwellung mit einigen stechnadelkopfgroßen, dunkelroten Blutungen an den Pyramidenspitzen.

Mikroskopisch: Glomeruli scheinen zellreich. Verquellung der Epithelzellen in den Tubuli contorti mit stellenweise verschwommener Kernfärbung. In der Lichtung einiger Arterien einzelne Fetttröpfchen (FAZEKAS, 1959).

Zahlreiche Oxalatkristalle im Lumen der Kanälchen und in den Tubulus-Epithelien, die schon makroskopisch als weiße Streifen zwischen Mark und Rinde zu sehen sind (DVORACKOVA, 1966; WIRTH und Mitarb. 1967; MOLL, 1939).

G e h i r n: Hyperämie des Gehirns und der weichen Hirnhäute. Nadelstichgroße Blutungen am Boden des IV. Ventrikels.

Mikroskopisch: Stellenweise Blutungen oder Ödem im perivaskulären Raum. In der Umgebung von Gefäßen finden

sich Fettkörnchen, verfettete Ganglienzellen, vakuolierte und geschwollene Ganglienzellen. Körniger Zerfall von Ganglienzellen und Ansammlung eines goldgelben Pigments in der Umgebung von Gefäßen.

Im Korpus Striatum und der Capsula Interna einige verstreute Gebiete, wo die Nervenfasern zu Fetttropfen zerfallen (FAZEKAS, 1959).

c) K a s u i s t i k

Das bisher über die akuten Vergiftungen durch Oxalsäure und ihre Salze Erwähnte, sei nun anhand von Vergiftungsfällen aus der Literatur betrachtet und ergänzt:

Ein besonders eindrucksvoller Bericht stammt von BALAZS (1934), der in der Zeit von 1931 bis 1. Juli 1933 auf der I. I n t e r n e n Abteilung des St. Rochus Krankenhauses, in Budapest, die Gelegenheit hatte, 162 Fälle von Oxalsäure-, bzw. Kleesalz-Vergiftungen zu beobachten.

Die Patienten waren ausnahmslos Frauen, die mit drei Ausnahmen, in suicidalen Absicht das Gift genommen hatten und zwar nach den Beobachtungen des Verfassers in 20 % der Fälle Kleesalz, in 80 % Oxalsäure.

Nun werden im Folgenden, die von BALAZS als repräsentativ für die verschiedenen Verlaufsformen der Oxalsäurevergiftung erwähnten Fälle wiedergegeben:

1. Fall: (tödlich) Im Vordergrund steht die lokale Ätz-
wirkung des Giftes, die zur Perforation und Blutung führte:

Eine 65-jährige Frau nahm mittags in selbstmörderischer Ab-
sicht 10 g Kleesäure in 150 ml Rum ein. Sofort trat Erbrechen
und bald danach Durchfall auf. Ungefähr nach einer Stunde
wurde sie ärztlich betreut. Die Patientin hatte ständigen
Brechdurchfall und ließ den Stuhl unter sich. Sie klagte
über Schmerzen im Rücken, Brustbein- und Magengegend und
zeigte bei der Palpation Bauchspannung. Die Reflexe waren
gesteigert. Puls: 74/Minute, Blutdruck: 125 mm Hg (systo-
lisch). Harnbefund: Spezifisches Gewicht 1012, Eiweiß opa-
leszierend.

Der weitere Verlauf der Vergiftung ist in folgender Tabelle
dargestellt:

Tage	Puls- zahl/M	RR mm Hg (systol.)	ml Harn in 24 Stunden	Harn: spez.Gew. EW n.Esbach ‰	Blutharn- Tempe- stoff mg% ratur	Bemerkungen	
2	80	150	700	1010, 0p	37,4	Heftige Schmerzen hinter dem Brust- bein und Bauch- schmerzen, Erbrechen Durchfall.	
3	86	145	60	1010, 2,5 ‰	36,8	Erbrechen, Leib- schmerzen, trocke- ne Zunge. Kein Durchfall.	
4	86	140	300	1015, 4,5 ‰	178 ‰	37,1	Mäßige Hämatemesis
5	88	143	100	1015, 3 ‰		37,4	Hämatemesis, Rücken- und Bauchschmerzen
6	84	130	300	1015, 3 ‰	210 ‰	37,3	Blutiger Stuhl, blutiges Erbrechen, Unruhe
7	94	122	200	1012, 2 ‰	352 ‰	36,1	Hämatemesis, Darm- blutung, Soporosität
8	Vormittags um 6 Uhr Exitus.						

Auffallend war folgender S e k t i o n s befund:
Hintere Ösophaguswand in der Höhe des 5. Rückenwirbels
in etwa 2 cm Durchmesser zerfallen. In der Umgebung der
nekrotisierten und zerfallenen Teile fibrinöse und eitri-
ge Beläge als Folge der vitalen Reaktion. Die eitrige,
fibrinöse Entzündung erstreckte sich auf das hintere
Mediastinum.

2. F a l l: (tödlich) Herz-Gefäß-Lähmungstyp m i t
Krämpfen. Schnell verlaufend (in 15 Stunden).

Es handelte sich um eine Frau, die vormittags um 11 Uhr
in suicidalen Absicht zwei Kaffeelöffel Kleesäure in
200 ml Wasser einnahm. Plötzlich trat Erbrechen auf.

Um 1/2 12 Uhr wurde sie im Spital aufgenommen, wo man
folgenden Befund erhob: Erbrochenes schleimig-blutig,
rötlich-braun. Radialis-Puls nicht tastbar. Herztöne
gut hörbar, Pulsfrequenz 120/Minute. Temperatur 37,0 °C,
Extremitäten kühl und zyanotisch. Aus der Blase wurden
500 ml Harn entleert. Spezifisches Gewicht des Urins
1012, Reaktion sauer, Eiweiß +, Zucker negativ. Die
Patientin klagte über Schwäche, Speiseröhren-, Leib-
und Magenschmerzen.

Am Nachmittag wiederholte sich das Erbrechen. Das Er-
brochene war nicht mehr blutig, aber noch schleimig.
Der Puls war nicht fühlbar. Kein Harnabgang. Verfallen-
heit, tiefliegende Augen. Die Patientin klagte über
Atemnot. Patellarreflexe lebhaft, Zuckungen der Gesichts-
muskulatur. Die Zyanose wurde stärker. Nachts um 2 Uhr
traten plötzlich tonisch-klonische Krämpfe auf, die sich
bis zum darauffolgenden Exitus fünf mal wiederholten.

3. Fall: (tödlich) Herz-Gefäß-Lähmungstyp
ohne Krämpfe. Schnell verlaufend (in 23 Stunden).

Eine 35-jährige Frau nahm morgens um 1/2 8 Uhr in selbstmörderischer Absicht 25 g Kleesäure ein. Nach einigen Minuten anhaltendes Erbrechen. Bei der Aufnahme um 9 Uhr 15 Minuten ergab sich folgender Befund:

Hochgradige Verfallenheit, Hände und Füße zyanotisch, Lippen von normaler Farbe, Gesicht blass. Patientin erbricht blutig-schleimig, bräunliche Masse und lässt schleimig-blutigen Stuhl unter sich. Puls nicht fühlbar, Herztöne genügend deutlich, 98-100 pro Minute. Auf der Zunge feiner, weisslicher Belag, keine Verätzungen. Atmung oberflächlich, Frequenz 22/Minute. Patellarreflex kaum auslösbar. Aus der Blase hatten sich 60 ml Harn entleert. Spezifisches Gewicht des Urins 1,011, Reaktion sauer, Eiweiß +++, im Sediment keine pathologischen Bestandteile. Temperatur 35,0°C. Das Bewußtsein etwas getrübt.

Im weiteren Verlauf wurde die Zyanose stärker und breitete sich auf den ganzen Körper aus, die Atmung wurde oberflächlicher und frequenter. Kalte Schweißausbrüche, blutig-schleimige Stühle. Die Herztöne leise, regelmäßig, 160/Minute. Der Radialis-Puls nicht tastbar.

23 Stunden nach der Vergiftung starb die Patientin unter den Zeichen des Kreislaufversagens (Herzrasen).

Der Obduktionsbefund in den Fällen 2 und 3 ergab nichts Besonderes.

4. F a l l: (tödlich) Niereninsuffizienz. Dauer 10 Tage.

Eine 63-jährige Frau nahm in selbstmörderischer Absicht 40 g Kleesalz in 200 ml Rum ein. Sofortiges Erbrechen. Erste ärztliche Hilfe nach einer Stunde.

Subjektive Symptome: Schlund-, Ösophagus- und Magenschmerzen. Gesteigerte Reflexe. Pulszahl 90, Blutdruck 170 mm Hg (systolisch).

Über den Verlauf der Vergiftung bis zum Tod der Patientin berichtet folgende Tabelle:

Tage	Puls- zahl/M	RR mm Hg (systol.)	ml Harn in 24 Stunden	Harn: spez.Gew. EW n.Esbach ‰	Blutharn- stoff mg%	Bemerkungen
2	96	150	200	1011, +		Erbrechen, Durchfall, Ösophagus-Magen- und Nierenschmerzen
3	96	170	100	1016, 2 ‰		Kein Durchfall
4	92	175	140	1010, 4 ‰	122 %	Kein Erbrechen
5	90	160	160	1012, 9 ‰		Kein Erbrechen
6	90	135	300	1011, 4 ‰	280 %	Erbrechen
7	92	150	500	1010, 3/4 ‰		Erbrechen, Kopfschmerzen, trockene Zunge
8	87	155	500	1010, +	284 %	Erbrechen, Kopfschmerzen, trockene Zunge
9	92	130	1000	1011, op		Getrübtes Sensorium, Soporosität, Unruhe
10	105	130	200	1014, op	314 %	Zunehmende Herschwäche, Bewusstlosigkeit E x i t u s

Bei der S e k t i o n zeigte die Niere parenchymatöse Degeneration.

5. Fall: (geheilt) Anurie, Oligurie, Polyurie, Bradykardie, Niereninsuffizienz, Krämpfe, Parästhesien, Nasenbluten, Blutdruckerhöhung, Steigerung der Reflexe, Leibschmerzen.

Bei diesem Fall handelte es sich um eine 28-jährige Frau, die 40 g Kleesalz in 200-300 ml Wasser zu sich nahm. Gleich nachher erbrach sie. Seitdem hatte sie ständiges Erbrechen und klagte über Schlund-, Ösophagus- und Magenschmerzen. Eine Stunde nach der Gifteinnahme wurde sie in die Klinik aufgenommen. Den weiteren Verlauf der Vergiftung ersieht man aus folgender Tabelle:

Tage	Puls- zahl/M	RR mm Hg (systol.)	ml Harn in 24 Stunden	Harn: spez.Gew. EW n.Esbach %	Blutharn- stoff mg%	Bemerkungen
1	92	100	300	1004, op		Erbrechen
2	56	112	-	-		Erbrechen, Magen-und Leibschmerzen
3	48	140	150	1015, 4 %	180 %	Erbrechen, Magen-und Leibschmerzen
4	44	165	100	1016, 4 %	222 %	Tonisch-klonische Krämpfe, Bewußtseins- störung, einzelne Mus- kelzuckungen, kein Erbrechen
5	60	150	150	1010, 1/4 %		Parästhesien, feine Ge- sichtsmuskelzuckungen
6	62	115	1000	1010, op	220 %	Bewußtseinsstörungen, einz. Muskelzuckungen
7	64	120	1300	1010, spur.	225 %	Choreiforme Bewegungen, getrübtes Sensorium, Nasenbluten.
8	56	110	2500	1009, spur.	205 %	Parästhesien, keine Muskelzuckungen
9	64	105	3000	1010, spur.	110 %	Choreiforme Bewegungen, Muskelzuckungen sind verschwunden
10	68	120	3200	1009, spur.		klares Sensorium, kein Erbrechen, Kopf- und Nierenschmerzen
11	72	120	2500	1010, spur.		Status idem
12	84	100	1700	1012, -	32 %	Parästhesien, Schwäche, Appetitlosigkeit
14	84	100	1700	1012 -		Parästhesien, Nierenschmerzen

(Fortsetzung)

Tage	Puls- zahl/M	RR mm Hg (systol.)	ml Harn in 24 Stunden	Harn: spez.Gew. EW n.Esbach ‰	Blutharn- stoff mg%	Bemerkungen
16	94	90	1800	1012, -		
18	88	92	1900	1012, -		Keine Parästhesien, mäßige Schmerzen in d.Nierengegend
20	86	93	1800	1012, -		
22	96	93	2200	1010, -		noch schwach und appetitlos, ge- steigerte Reflexe
25	96	95	1800	1012, -		Beschwerdenfrei

6. Fall: (geheilt) Nach kurzer Oligurie langdauernde, hochgradige Polyurie.

Eine 29-jährige Frau nahm in suicidalen Absicht 2 Kaffee-
löffel Kleeessig ein. Plötzlich fing sie an zu erbrechen.
Nach einer Stunde wurde sie ärztlich betreut.

Subjektive Beschwerden: Ösophagus-, Magen- und Nierenschmer-
zen. Nach 25 Tagen wurde die Patientin gesund entlassen.

In folgender Tabelle stehen die Befunde an den verschiede-
nen Behandlungstagen:

Tage	Puls- zahl/M	RR mm Hg (systol.)	ml Harn in 24 Stunden	Harn: spez.Gew. EW n.Esbach %	Blutharn- stoff mg%	Bemerkungen
2	88	122	140	1012, +		
3	72	120	140	1010, op	140 %	Kein Erbrechen. Magen-und Nieren- schmerzen.
4	74	140	960	1009, op		Erbrechen, Schluchzen Nierenschmerzen
5	56	142	1800	1009, op		Brechreiz, Schluchzen
6	54	145	2300	1010, -		Abends Erbrechen
7	50	135	3200	1006		
8	60	135	3200	1009, -	137 %	Beschwerdenfrei
9	58	135	3800	1009, -		
10	66	130	3770	1008	82,5 %	
11	70	122	4480	1005		
12	70	130	3300	1006		
13	68	115	2400	1009	32 %	
18	74	120	2000	1010		
19	74	120	1800	1012		
25	72	115	1600	1017		

KOCH (1931) berichtet über zwei Vergiftungsfälle mit Klee-
salz.

Fall 1: Tödlich verlaufene Vergiftung mit Niereninsuffi-
zienz als hervortretendem Zeichen.

Eine 55-jährige Frau trank in selbstmörderischer Absicht
1/4 Glas Wasser, in das sie eine unbekannte Menge Kleesalz
geschüttet hatte. Eine halbe Stunde nach der Gifteinnahme
wurde sie in die Klinik aufgenommen. Der Aufnahmebefund

ergab wenig Charakteristisches: Reflexe gesteigert, keine Verätzungen, Blutdruck 100/55 mm Hg. Bei der ersten, sofortigen Magenspülung konnte man wenig Flüssigkeit gewinnen, aber schon bei der zweiten Spülung war der Mageninhalt blutig. Danach folgte mehrfaches Erbrechen dunkelroten Blutes. Die Harnmenge am ersten Vergiftungstag war spärlich (30 ml) und der Urinbefund lautete: massenhaft zerfallene Epithelzellen und Leukozyten, 17 ‰ Eiweiss.

In den darauffolgenden drei Tagen war die ausgesprochene Oligurie auffallend: 24-stündige Harnmenge in den entsprechenden Tagen 24, 89 und 190 ml bei einer entsprechenden Flüssigkeitszufuhr von 1.100, 1.300 und 550 ml. Der Blutharnstoff erreichte den Wert von 202,8 mg ‰.

Obwohl am 5. und 6. Tag nach der Vergiftung die Diurese einsetzte und die Harnmenge die Flüssigkeitszufuhr überstieg, starb die Patientin am 7. Tag in ausgesprochen urämischem Koma mit tiefer Atmung, gesteigerten Reflexen, weichem Puls und einem Blutharnstoff von 378,1 mg ‰.

Der S e k t i o n s b e f u n d bestätigte die klinische Symptomatik. Die histologische Untersuchung der Nieren zeigte reichliche intrazelluläre Ablagerungen von Kalziumoxalat-Kristallen in den Epithelzellen der Tubuli contorti, wodurch die Zellen in das Lumen vorgedrängt wurden. Das Tubulusepithel zeigte trübe Schwellung, im Lumen der Kanälchen geronnenes Eiweiß und Zelltrümmer. Das Interstitium und die Glomeruli zeigten keine Veränderungen.

F a l l 2: (nicht tödlich)

Ein 15-jähriges Mädchen nahm aus suizidaler Absicht morgens gegen 8 Uhr Kleesalz als Pulver. Die Menge ist nicht bekannt. Sie wurde sofort zur Rettungswache gebracht und erhielt dort Kalkwasser zum Trinken. Darauf erfolgte mehrmaliges Erbrechen, einmal mit etwas Blut vermischt. 30 Minuten später wurde sie in die Klinik aufgenommen. Der Untersuchungsbefund ergab nichts Abnormes. Bereits 1 1/2 Stunde nach der Einnahme des Giftes zeigte der Urin 1,2 % Eiweiß, mäßig Leukozyten, reichlich runde Epithelzellen, zum Teil sehr große Zellen mit massenhaft rosettenartigen Kristallen.

Das Befinden der Patientin besserte sich. Abends leichte Temperaturerhöhung, Blutharnstoff 56,3 mg %, Oxalsäureausscheidung im Harn 472,68 mg.

In den nächsten Tagen besserte sich der Zustand allmählich weiter, so daß 22 Tage nach der Vergiftung bei vollem Wohlbefinden der Patientin ihre Entlassung erfolgte.

GIES und POLSTORFF (1932) berichten über zwei Kleesalzvergiftungsfälle.

Im e r s t e n Fall handelte es sich um eine 40-jährige Frau, die wegen Melancholie schon das zweite Mal in die Heil- und Pflegeanstalt aufgenommen wurde.

Einen Tag nach der Aufnahme erzählte sie dem Arzt, sie habe vor drei Tagen circa 20 g Kleesalz genommen. Einige Zeit nachher traten heftige Rückenschmerzen und starkes Erbrechen auf. Der Arzt sei erst nach 24 Stunden

zugezogen worden und habe Milch und Kreide verordnet. Die Untersuchung in der Anstalt, 60 Stunden nach dem Kleesalzgenuß, ergab: Leib diffus, Nierengegend mäßig druckschmerzhaft. Urinmenge in 24 Stunden 160 ml, Eiweiß 2 ‰, Sediment: reichlich Leukozyten, vereinzelte Nierenepithelien, vereinzelte Erythrozyten. Die Patientin klagte über starken Durst, heftige Magenbeschwerden. Nachdem sie immer wieder erbrach, wenn sie etwas per os zu sich nehmen wollte, mußte die Ernährung und die Flüssigkeitszufuhr rectal erfolgen. 5 - 6 Tage nach Beginn der Behandlung war der Zustand der Patientin wesentlich besser und sie konnte sich wieder per os ernähren.

Der Urin bot während der ganzen Zeit etwa folgenden Befund: Spezifisches Gewicht 1000, Eiweiß dauernd positiv, Sediment: Zahlreiche Leukozyten, vereinzelte, zum Teil fettig degenerierte Nierenepithelien, vereinzelte Harnsäurekristalle. Die Urinmenge näherte sich wieder den normalen Werten.

Nach etwa einer Woche der Besserung folgte ein zunehmender Zerfall. Puls kaum fühlbar, jagend, Pulsus alternans. Herzmittel zeigten keine Wirkung mehr.

Der Exitus erfolgte unter den Zeichen der Herzschwäche.

Der S e k t i o n s b e f u n d ergab als Korrelat der klinischen Symptomatik der Herzinsuffizienz ein schlaffes, nach rechts erweitertes Herz mit fleckförmiger Verfettung der Muskelfasern und perivaskulären Infiltraten; Lungenödem, Stauung und vikariierendes Randemphysem. Starke zellige Durchsetzung des gesamten Nierenparenchyms, kernreiche Glomeruli. Nierenepithelien trüb, ohne deutliche Kernfärbung, Fettgehalt der Epihe-

lien der Tubuli recti.

Im zweiten Fall handelte es sich um eine Psychopathin, die der Oberpflegerin erklärte, sie habe vor 4 Stunden circa 20 g Kleesalzgenommen. Im Zimmer stand eine Wasserschüssel mit Erbrochenem (500 ml), bestehend aus angedautem Frühstück und Klumpen zähen Schleimes. Gleich wurden Magenspülungen mit körperwarmem Wasser unternommen.

Der erste Nachturin war spärlich, wässrig, spezifisches Gewicht 1006. Im Sediment Epithelzellen aus dem Harnleiter, 1% Eiweiß. Herzaktion schnell, aber regelmäßig.

1 1/2 Monate nach dem Suicidversuch war die Kranke völlig gesund.

LESCHKE (1932) berichtet über drei Kleesalzvergiftungsfälle (Selbstmordversuche) und will damit zeigen, daß "die Einnahme selbst größerer, bisher als tödlich angenommenen Mengen, gut überstanden werden kann".

1. Fall: Ein 16-jähriges Mädchen nahm 5 g Kleesalz zu sich. Der Aufnahmebefund ergab: Leichte Rötung des Gesichtes, ödematöse Schwellung der Mandeln und des Zäpfchens, Blutdruck 95/65 mm Hg, weiche, kaum reagierende Pupillen, träge Patellar- gesteigerte Bauchdeckenreflexe, Leukozytose ($10.000/\text{mm}^3$).

Am ersten Tag Anurie, an folgenden Tagen Oligurie mit Ausscheidung von 0,8 % Eiweiß und Zylinder. Die Oligurie hielt ohne Eiweißausscheidung 8 Tage an. In der Folgezeit wiederholte Ohnmachtsanfälle.

Nach 5 Wochen konnte die Patientin gesund entlassen werden.

2. F a l l: 18-jähriges Mädchen nahm 20 g Kleesalz in Wasser gelöst auf leeren Magen. Nach einer Stunde trat heftiges, anhaltendes Erbrechen von dunklen Massen ein und gleichzeitig heftige Leib- und Rückenschmerzen, starkes Durstgefühl, Trockenheit im Halse, Blutdruckerhöhung auf 170/130 mm Hg.

Am ersten Tag Anurie und Verstopfung. An den folgenden zwei Tagen hatte sie 270 bzw. 600 ml Harn mit 1 % Eiweiß, vereinzelte Zylinder, zahlreiche Leukozyten und Epithelien, bei einem spezifischen Gewicht von 1006.

Anschließend stieg die Harnabsonderung auf 1.400 ml und am 7. Tag nach der Vergiftung wurde der Harn Eiweißfrei. Durst und Leibschmerzen hielten noch 4 Tage an.

3. F a l l: Eine 19-jährige Arbeiterin nahm 20 g Kleesalz ein und wurde in die Klinik gebracht. Sofort wurde der Magen mit Kalkwasser ausgespült und reichlich Kalkwasser gegeben.

Sie hatte nur am ersten Tag Oligurie (600 ml) mit einem spezifischen Gewicht von 1010, aber kein Eiweiß oder Zylinder im Sediment. Wenige Tage später wurde sie beschwerdenfrei entlassen.

MOLL (1939) erwähnt den Fall einer s u b a k u t verlaufenden Kleesalz-Vergiftung.

Dabei handelte es sich um eine 43-jährige Frau, die häufig an epileptischen Anfällen gelitten hat und seit 1930 an einem Magengeschwür erkrankt war. Seit

Ende April 1937, als ihr ein Haftbefehl zugestellt wurde, hatte sie ständig Kopfschmerzen, Herzklopfen und vor allem Erbrechen.

Wegen eines besonders starken Bluterbrechens im Gefängnis am 4.5.1937 wurde sie in die Klinik eingeliefert.

Am 5.5.1937 erbrach sie Blut und Galle. Blut ließ sich im Stuhl nachweisen. Am 15.5.1937 ein epileptischer Anfall, am 16.5.1937 war die Patientin bei vollem Bewußtsein, jedoch wurde der Puls immer schneller bis abends plötzlich der Tod eintrat.

Die S e k t i o n ergab einen sehr charakteristischen Befund: Schwere Nephrose mit Ablagerung von Kalzium-oxalat-Kristallen in der Lichtung vor allem der Tubuli contorti. Hochgradige Zerstörung des Tubulus-Epithels, Nekrose der Harnkanälchen. Ulzeröse Ösophagitis, Gastritis, Duodenitis, Jejunitis, nekrotisierende Vaginitis, urämischer Geruch der Organe. Teerstühle im unteren Dünn- und ganzen Dickdarm.

Bei der c h e m i s c h e n Untersuchung von 200 g Niere und 210 g Dickdarm mittels salzsauren Alkohols konnte in den Nieren Oxalsäure nachgewiesen werden, während der Dickdarm frei war. (Es ist keine quantitative Angabe mitgeteilt).

Der Verfasser führt weiter aus, daß die Patientin den klinischen Anzeichen nach, seit längerer Zeit auf irgendeine Weise (obwohl sie bestritt irgendetwas eingenommen zu haben) Oxalsäure genommen hatte.

Darauf sind zurückzuführen die Kopfschmerzen, das Bluterbrechen, die Herzbeschwerden, vielleicht auch

die epileptischen Anfälle, sowie der Obduktionsbefund.

Auf die nekrotisierende Vaginitis zurückkommend erwähnt der Verfasser, daß Kleesalz als Abtreibungsmittel im Volke bekannt war. Der urämische Geruch der Organe wies auf die typische Nierenschädigung hin.

Über einen sehr seltenen Fall einer tödlichen Vergiftung nach intravenöser Gabe von Natrium-Oxalat berichtet DVORACKOVA (1966): Eine 16-jährige Studentin, die wegen Perzeptionsschwerhörigkeit mit Prokaininjektionen in einem Krankenhaus behandelt wurde, verabreichte man irrtümlicherweise anstelle dieser Arznei Natrium-Oxalat in der Gesamtdosis von 1,2 g i.v.

Innerhalb 30 Minuten kam es zum Herzstillstand, der circa 5 Minuten dauerte; durch manuelle Herzmassage und Gabe von 10%-Lösung Chemokalzium i.v. als Antidot konnte man die Herztätigkeit wieder herstellen.

Von der Giftbeibringung an bis zum Tode blieb die Patientin in tiefer Bewusstlosigkeit und völliger Anurie. Eine Hämodialyse konnte wegen des schlechten Zustandes der Kranken nicht durchgeführt werden.

Die Laboruntersuchungen ergaben: Rest-N 196 mg%, und erhöhten Kalziumspiegel im Serum (7,9 mval/l; normal 3,1 - 5,5 mval/l). Der Kalziumspiegel lag nach der i.v. Kalzium-Zufuhr bei 8,1 mval/l (normal 4,7-5,2).

Vier Tage nach der Giftverabreichung starb die Patientin. Die auffälligsten S e k t i o n s befunde lauteten: Myoglobin-nephrose und nekrotisierende Nephrose. Zahlreiche Oxalatkristalle im Lumen der Kanälchen und in den Tubulus-Epithelien. Nekrose der meisten Ganglienzellen in Zentralnervensystem und Nekrose des Myokards und der Skelettmuskulatur.

d) To x i k o l o g i s c h e W i r k u n g d e r
O x a l s ä u r e
u n d i h r e r l ö s l i c h e n S a l z e :

Die Oxalsäure und ihre Salze haben ä t z e n d e und G i f t - w i r k u n g. Die ätzende Wirkung ist stärker bei der Oxalsäure als bei ihren Salzen, dafür ist bei den letzteren die Resorption rascher.

Noch bedeutungsvoller ist ihre Giftwirkung. Sie äußert sich in einer Störung des I o n e n g l e i c h g e - w i c h t e s durch den Entzug des Kalziums aus dem Gewebe und Bildung des unlöslichen Kalziumoxalates. Dadurch wird die Niere mechanisch (Verlegung der Kanälchen durch die Kalziumoxalat-Kristalle) in ihrer Funktion geschädigt. (BALAZS, 1934)

Ob die Tubulus-Affektion urogen, d.h. durch Rückresorption von Oxalsäure, oder hämatogen entsteht, kann nicht sicher entschieden werden. Für die zuerst genannte Möglichkeit spricht, daß der Tubulusschaden erst nach einigen Tagen auftritt (VOEGT und HOEPPENER, 1956).

DVORACKOVA (1966) ist der Meinung, daß die toxische Wirkung der Oxalate zusätzlich in einer Störung des Kohlenhydratstoffwechsels, in einer Blockade der Glykogenolyse besteht. Deswegen sind auch die am meisten geschädigten Organe Herzmuskel, Skelettmuskulatur und Gehirn, da diese Gewebe durch ihren hohen Glykogengehalt und Glukoseverbrauch, sowie durch ihre große Empfindlichkeit gegen Glukosemangel (Gehirn) charakterisiert sind.

Die histopathologischen Veränderungen (frühzeitige Verfettung des Leber- und Hirngewebes und die Lipämie), die bei einem Kleesalzvergiftungsfall von FAZEKAS (1959) beobachtet wurden, führen den Verfasser zu der Annahme, daß durch die Oxalate auch der Fettstoffwechsel gestört wird.

Von der freien Oxalsäure und dem Kleesalz werden recht unterschiedliche Werte als tödlich Dosis angegeben. In einigen Fällen waren 2-2,5 g schon tödlich, in anderen Fällen wurden Heilungen nach Einnahme von 45 g beschrieben. Als mittlere letale Dosis darf man für den Erwachsenen 5-15 g annehmen (WIRTH und Mitarb. 1967).

Entscheidend ist sicherlich die resorbierte Menge, die bei einem Ätzgift nicht immer genau zu bestimmen ist (FIGDOR, 1961).

Unter ungünstigen Bedingungen (ausreichende Menge, gute Resorption) ist die Oxalsäure eines der am raschesten tödlich wirkenden Gifte. Schon wenige Minuten nach der Einnahme kann der Tod eintreten, so daß der Verdacht einer Cyan- oder Strichnin-Vergiftung entsteht (BALAZS, 1934).

Über die Menge des eingenommenen Giftes, den Zeitpunkt des Todes und die unmittelbare Todesursache berichtet folgende Tabelle (nach BALAZS, 1934):

Eingenommene Oxalsäure-Menge g	Tod nach	Todesursache
unbekannt	1 Stunde	Herzgefäßlähmung
unbekannt	2-3 Stunden	Herzgefäßlähmung
10	5 Stunden	Herzgefäßlähmung
15	15 Stunden	Herzgefäßlähmung
25	23 Stunden	Herzgefäßlähmung
20	36 Stunden	Herzgefäßlähmung
10	6 1/2 Tagen	Lokale Wirkung, Perforation
40	10 Tage	Niereninsuffizienz

a) C h e m i s c h e U n t e r s u c h u n g
von L e i c h e n m a t e r i a l:

In der Literatur findet man nur wenige Angaben über den Oxalsäuregehalt von Körperflüssigkeiten oder anderen Organen bei Oxalatvergiftungen.

BALAZS (1934) gibt uns in folgender Tabelle einige Oxalsäurewerte eines Kleesalzvergiftungsfalles einer 35-jährigen Frau, die 23 Stunden nach der Gifteinnahme an Herzgefäßlähmung starb. Die Bestimmungsmethode der Oxalsäure ist nicht angegeben.

Art und Menge des untersuchten Organs	O x a l s ä u r e gefunden	
	mg	mg %
Herz 200 g	1,8	0,9
Milz 100 g	5,2	5,2
Niere 90 g	2,67	2,97
Leber 300 g	4,43	1,48
Muskel 285 g	3,78	1,32
Blut 105 g	0,33	0,31
Lunge 270 g	0,83	0,30
Gehirn 315 g	0,65	0,21

MOLL (1939) erwähnt bei einer tödlichen, subakut verlaufenden Oxalsäurevergiftung, daß "die chemische Untersuchung von 200 g Niere und 210 g Dickdarm mittels alkoholischer HCl in der Niere Oxalsäure nachweisen ließ, während der Dickdarm frei war". Er gibt uns aber keine quantitativen Angaben.

f) T h e r a p i e

Die Frühtherapie bei den Oxalatvergiftungen besteht vor allem in schneller Zufuhr großer Kalziummengen, um die Störung im Ionengleichgewicht durch indirekte

Entgiftung zu beheben (WACHSMUTH, 1955).

Nach peroraler Aufnahme von Oxalaten sofort reichliche (Eier)-Milch zum Trinken geben und erst dann Erbrechen auslösen (LUDEWIG und LOHS, 1968). Auch das Einnehmen von kohlensaurem Kalk und gebrannter Magnesia sind angezeigt (WIRTH und Mitarb., 1967).

Magenspülungen mit Zusatz von reichlich Kalzium-Glukonat oder Kalzium-Laktat zum Spülwasser. Ist so etwas nicht vorrätig, dann Trinkenlassen von Milch, eventuell mit Zusatz von pulverisierter Kreide (Kalk). Wirksam sind auch Spülungen mit 300 ml 1 % Kaliumpermanganat-Lösung (MOESCHLIN, 1964).

Parenterale Kalziumzufuhr als 10 % Kalzium-Glukoronikum wiederholt i.v. geben (LUDEWIG und LOHS, 1968).

In schweren Fällen kann man, um Kalzium zu mobilisieren, Parathormon geben (40 Collyp E i.v. (MOESCHLIN, 1964).

Bei ausgesprochenen Krämpfen eventuell Unterstützung des Kalziumhaushalts durch Dihydrotachysterol, Tachystin, Antitetanin, A.T.10 (LUDEWIG und LOHS, 1968).

Außerdem muß man den Schock behandeln und den Kreislauf stützen durch Gabe von Analeptika und Strophantin (FIGDOR, 1961; WIRTH und Mitarb., 1967).

Um die Diurese anzuregen und das Ausfallen von Kalziumoxalat in den Harnkanälchen zu verhindern, sofortige Dauertropfinfusion von 5 % Laevulose-Lösung bis 2 Liter in 24 Stunden. Wenn Nierenschäden eingetreten sind,

Infusionen von NaCl und Traubenzuckerlösung a.a. bis 2 Liter in 24 Stunden. Zusätzlich Aderlass, Transfusionen von Frischblut. Peritoneale Dialyse und, wenn es möglich ist, die künstliche Niere anwenden (MOESCHLIN, 1964).

3. C h r o n i s c h e V e r g i f t u n g e n :

a) A l l g e m e i n e s.

Chronische Vergiftungen durch Oxalsäure und ihre Salze sind selten und betreffen ausnahmslos im Beruf entstandene Hauterkrankungen, da Oxalsäure und ihre Salze in verschiedensten Industrien Verwendung finden (HOLSTEIN, 1961).

Der häufigste Kontakt mit Oxalsäure ereignet sich beim Reinigen von Eisenbahnwaggons mit einer 4,5 % Oxalsäure-Lösung und beim Reinigen von Autokühlern mit einer 2-3 %igen Lösung (KLAUDER und Mitarb., 1955).

Die S y m p t o m a t i k bei der Einwirkung der Oxalsäure auf die Haut besteht in: Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Kribbeln der Extremitäten, Verfärbung und Brüchigkeit der Nägel, Blutstauung. Die Hautreaktionen sind nicht von Dermatitis begleitet. S c h m e r z e n, als eine Hautreaktion auf die Oxalsäure, sind ein sehr auffallendes Symptom. Eine Erklärung dafür ist die Immobilisierung v o n K a l z i u m .. aus dem Gewebe, welches zur Störung des Ca/k -Ionengleichgewichtes führt (KLAUDER und Mitarb., 1955).

Das Tierexperiment (Einwirkung von verschiedenen Konzentrationen Oxalsäure und Kleesalze auf die Schwänze von Ratten, bzw. die Wirkung derselben Substanzen auf die Ohren von Kaninchen durch Einlegen von Mulllappchen, die mit der entsprechenden Lösung angefeuchtet wurden) gab den Hinweis, daß durch diese Stoffe Gefäßkrankungen ausgelöst werden. Es wird wahrscheinlich eine Störung im Ionen-gleichgewicht verursacht, welches wiederum zu Reizzuständen der Gefäße führt. Außerdem stellte sich heraus, daß hohe Konzentrationen der Oxalsäure- und Kleesalzlösungen weniger starke Erscheinungen als die niederen hervorrufen, wahrscheinlich durch die eiweißfällende Wirkung bedingt, so daß ein weiteres Eindringen des Giftes in die Tiefe der Haut unmöglich wird. Die Gefäßveränderungen bestanden in: Veränderungen der Kapillaren und Präkapillaren im Sinne einer Schwellung, Ablösung und Proliferation am Endo- und Perithel; entzündliche Infiltration der Gefäßwände, Schwund der Elastica Interna. Die Arterienveränderungen verursachten Nekrosen und kleine Abszeßbildungen (HOLSTEIN, 1961).

Da in der Literatur keine Angaben über die Oxalsäure-Konzentration, die zu Hautschäden führt, zu finden waren, führten KLAUDER und Mitarb. (1955) folgenden Versuch durch:

Bei 10 Versuchspersonen wurden Pflaster-Haut-Teste mit 7-%iger und gesättigter Oxalsäure-Lösung angelegt. Alle 10 Personen reagierten negativ auf die 7-%ige Lösung. Auf die gesättigte Lösung reagierten alle bis auf zwei, positiv und zwar war für einen die Reaktion +, für fünf ++, und für zwei +++.

Diese Ergebnisse stimmen allerdings nicht mit denen von HOLSTEIN⁸ (1961) Tierexperimenten überein, wo die konzentrierte Lösung leichtere Erscheinungen hervorgerufen hat.

Selten ist die chronische Oxalatvergiftung bei der peroralen Aufnahme. BEHRE (1931) beschreibt einen solchen Fall. Die Symptomatik, die im Terminalstadium solcher Fälle ähnlich der bei den akuten Vergiftungen ist, wird zusätzlich durch Veränderungen der Haut (blaue Fingernägel, Steifheit der Glieder) ergänzt. Bei der chemisch-toxikologischen Untersuchung der durch eine Sektion gewonnenen Organe konnte insbesondere in Magen, Darm und Nieren Oxalsäure in geringer Menge festgestellt werden. Außerdem fand sich eine auffallende Menge eines weißlichen Stoffes, der als Bernsteinsäure identifiziert wurde. In einem Tierversuch konnte man bei zwei Hunden, denen täglich 0,5 - 2 g Kleesalz gegeben wurde und die nach 24 bzw. 90 Tagen getötet wurden, keine Oxalsäure, wohl aber Bernsteinsäure nachweisen. Bei unversehrten Kontrolltieren verlief die Untersuchung auf Bernsteinsäure negativ. Das Auftreten von Bernsteinsäure wird mit einer "Veränderung der Organfunktion" als Folge der Vergiftung gedeutet.

b) K a s u i s t i k:

Obwohl die Oxalsäure ein starkes und schnell wirkendes Gift ist, sind akute und chronische, gewerbliche Vergiftungen selten. Es gibt eine spärliche Zahl von Berichten über Hautschäden durch gewerbliche Exposition (KLAUDER und Mitarb., 1955).

GROLNICK und BROOKLYN (1929) berichten über den Fall eines 23-jährigen Mannes, von Beruf Maler, der sie wegen Schmerzen und Kribbeln der Finger beider Hände, aufsuchte. Diese Symptome seien ziemlich plötzlich, während er arbeitete, gekommen.

Bei der U_nterhaltung mit dem Patienten erfuhr GROLNICK, daß der Patient im Rahmen seines Berufes das Holz mit einer Oxalsäure-Lösung reinigte.

Diese Arbeit wird von den Malern wie folgt durchgeführt: 1 pound (englisches Handelspfund = 453,6 g) Oxalsäure wird in 1 oder 1,5 gallons (1 Gallone = 3,78 Liter) heissen Wassers aufgelöst (daraus ergibt sich etwa eine 12-%ige Oxalsäure-Lösung). Durch diese heisse Lösung wird das Holz, um es zu bleichen, mit Handbürsten oder Schwämmen gerieben. Die Hände werden dabei normalerweise durch Gummi-Handschuhe geschützt.

Der betreffende Patient führte diese Arbeit zeitweise und nur für kurze Zeit schon seit 2 Jahren aus. In den letzten zwei Monaten beschäftigte er sich damit zirka 12-15 Stunden wöchentlich und benützte dabei keine Gummi-Handschuhe zu seinem Schutz. Am Tag vor der Untersuchung und nach einer solchen Arbeit, spürte der Patient starke, ziehende Schmerzen an den Fingernägeln beider Hände. Später wurden seine Finger so steif, daß er nicht mehr in der Lage war, sie zu bewegen. In der Nacht wurden die Schmerzen so stark, daß er nicht schlafen konnte. Die Symptome waren in der rechten Hand stärker als in der linken.

In der Anamnese, sowie bei der Untersuchung fand man keine Besonderheiten, bis auf einen rheumatischen

Anfall der Gelenke vor einem Jahr und den Befund an den Händen des Patienten: Die rechte Hand zeigte Zyanose von den Fingerspitzen bis zum Handgelenk. Die Farbe war nicht einheitlich; Areale mit tieferer und leichter Zyanose wechselten sich ab. Die Fingernägel waren gelb und ließen nicht das normale, rötliche Kolorit des Nagelbettes sehen. Die Weichteile der Hand, hauptsächlich die Endphalangen, waren sehr straff und gespannt. Die Finger konnten nur wenig gebeugt werden. Die Hand fühlte sich kalt an und die Sensibilität war aufgehoben. Die linke Hand zeigte eine bläu-rötliche Marmorierung. Die Gewebe waren weniger straff, die Sensibilität war vorhanden und die Finger konnten mäßig gebeugt werden.

GROLNICK verordnete heisse Bäder mit Epsom-Salz (Magnesium-Sulfat), trockene Wärme und Einwickeln der Hände mit wollenen Tüchern.

Schon in den nächsten Tagen besserte sich der Zustand des Patienten bedeutend und er konnte nach einiger Zeit wieder seinen Beruf ausüben.

In dem von KLAUDER und Mitarb. (1955) erwähnten Fall, handelte es sich um eine Frau, die die Aufgabe hatte, die Durchgänge bei den Eisenbahn-Waggonen zu reinigen. Diese Arbeit führte sie mit einer Bürste durch, die in eine 5,3 %ige Oxalsäure-Lösung eingetaucht wurde. Sie trug dabei Stoff-Handschuhe, die gleichfalls mit der Lösung durchnäßt wurden.

Nachdem sie drei Tage lang gearbeitet hatte, klagte sie über starkes Kribbeln- und Brennen-Gefühl, sowie Verlust der Sensibilität der Finger. Die Hände waren

wie "eingeschlafen". Die Untersuchung ergab: leichte Rötung der Handen und, was noch auffallender war, eine purpur-rote Verfärbung der Finger, welche teilweise stark begrenzt war. Sonst war keine Schwellung oder Hautentzündung feststellbar.

Die subjektiven Beschwerden waren stärker, als man den beobachteten Veränderungen nach erwartet hätte.

HOESEN (1961): In diesem Fall handelte es sich um einen 60-jährigen Tischler, der als Beizer und Polierer in einer Möbelfabrik arbeitete.

Im Herbst 1948 wurde die Produktion von furniertem Eichenholz aufgenommen. Der Betreffende reinigte und bleichte dieses Holz mit einer Kleesalzlösung (einige Hände voll in einen Eimer warmen Wassers), in dem er es mit dieser Lösung abbürstete. Dabei benutzte er seine beiden Hände ständig mit dieser Lösung und arbeitete ohne Gummihandschuhe oder eine Handschutzkreme zu benutzen.

Bereits einige Tage nach Beginn dieser Tätigkeit trat ein hartnäckiges Brennen in seinen Händen auf. Am 1.9.1949 (zirka ein Jahr später) wurde er arbeitsunfähig.

Infolge einer Nagelbetteiterung mußte man den linken Daumnagel entfernen. Das Brennen in den Händen verstärkte sich in dem Maße, daß er seine Arbeit nicht aufnehmen konnte. Objektiv fand man typische Störungen, wie livide Verfärbung und nekrotische Veränderung beider Hände. Wegen der unerträglichen Schmerzen drängte der Patient auf Fingeramputationen. Sie wurden mehrmals innerhalb von vier Jahren durchgeführt.

Der p a t h o l o g i s c h - a n a t o m i s c h e Befund zeigte eine totale Obliteration der Arterien im Gefäßnervenbündel.

BEHRE (1931) berichtet über den seltenen Fall einer chronischen, peroralen Kleesalzvergiftung:

Die Umstände führten zu dem Verdacht, daß eine Mutter ihrem 12-jährigen Mädchen durch lange vorbereitete Vergiftung, monatelang angeblich "Natron" gegeben hatte.

Nach dem Tode dieses Kindes erwies sich dieses "Natron" als Kleesalz, welches dem Mädchen in nicht akut tödlichen Dosen gegeben wurde. Das Kind war lange Zeit leidend gewesen und starb unter dem Anzeichen eines Unfalls: Kopf- und Magenschmerzen, Erbrechen schwarzbrauner Massen, Durchfall, Schmerzen beim Wasserlassen. Auffallend war noch die blaue Verfärbung der Fingernägel und die Steifigkeit der Glieder.

Als interessantes Ergebnis erbrachte die toxikologische Untersuchung des Leichenmaterials die Anwesenheit von Bernsteinsäure in verhältnismäßig großen Mengen und von Oxalsäure in sehr geringen Mengen. (s. Seite 102)

c) T h e r a p i e

GROINICK und BROOKLYN (1929) hatten Therapieerfolge durch Anwendung von warmen Epsomsalzbädern, trockener Wärme und Einwickeln der Hände mit wollenen Tüchern.

Von dem Standpunkt ausgehend, daß auch die lokalen Hautveränderungen durch die Kalziumverarmung der Gewebe entstehen, empfiehlt KLAUDER (1955) die K a l z i u m - t h e r a p i e, und zwar sollen seiner Meinung nach, intravenöse Kalziuminjektionen von einer lokalen Kalziumapplikation unterstützt werden.

Im Rahmen der Therapie erwähnt HOLSTEIN (1961) die V o r b e u g u n g durch folgende Maßnahmen:

1. Schutzmaßnahmen (Verwendung von gestielten Werkzeugen z.B. Pinseln, Gummihandschuhe).
2. Um ernstere Schäden zu verhüten, müßte man bei den ersten Anzeichen (Schmerzen bei unbewegten Gliedmaßen) folgendes unternehmen:
 - a) Völlige Ruhigstellung
 - b) Bessere Durchblutung des Gewebes durch physikalische Maßnahmen, wie Wechselbäder, Kurzwellen und gefäßerweiternde Mittel: Priscool, Theophyllin.
 - c) Ausschaltung von Schmerzen und bessere Durchblutung durch Blockaden von Nervensträngen und Ganglien mit Novocain.

4.

V e r g i f t u n g e n

mit oxalsäurehaltigen Pflanzen

(R h a b a r b e r , S a u e r a m p f e r)

a) A l l g e m e i n e s :

Nach dem Verzehr von oxalsäurehaltigen Pflanzen, meist von Blättern des Gartenrhabarbers (*Rheum undulatum*), oder des Sauerampfers (*Rumex acetosa*) kann es zu schweren Vergiftungen kommen (STREICHER, 1964).

Beim Erwachsenen können schon 10-20 g der frischen Rhabarberblätter Erbrechen hervorrufen (WIRTH und Mitarb. 1967).

Da es bekannt ist, daß diese Pflanzen große Mengen an Oxalsäure enthalten, hat man in der Oxalsäure den toxischen Faktor bei diesen Vergiftungen gesehen.

Solche Vergiftungen sind vor allem während des 1. Weltkrieges in England vorgekommen, wo Rhabarber als Gemüseersatz verwendet wurde (JEGHERS und MURPHY, 1945).

Da heute ein reichliches Angebot an allen Gemüsearten herrscht, stellt eine solche Vergiftung eine Seltenheit dar (STREICHER, 1964).

JEGHERS und MURPHY (1945) skizzieren die Symptomatik der Vergiftung mit Rhabarberblättern wie folgt:

"Die Symptomatik der Rhabarbervergiftung ist nicht einheitlich und zeigt große Variationen. In leichten Fällen sind die Symptome ähnlich einer Gastroenteritis

mit Bauchschmerzen, Erbrechen und manchmal Hämatemesis und Durchfällen. In schweren Fällen kommen hämorrhagische Diathese, Dysurie, Hämaturie, Krämpfe, Kollaps, Gerinnungsstörungen und Koma vor.

In anderen Fällen wieder stehen im Vordergrund Nierenkoliken mit Hämaturie, ohne gastrointestinale Symptome."

Die Verfasser meinen weiter, daß die Frage, ob in manchen Vergiftungsfällen die Oxalsäure die Ursache war, offenbliebe; denn nicht in allen Fällen sei die eingenommene Oxalsäuremenge groß genug gewesen, um Vergiftungserscheinungen auslösen zu können. "Vielleicht spielt dabei eine individuelle Empfindlichkeit und die Magenacidität eine Rolle", ist der Erklärungsversuch der Verfasser.

In den zwei von STREICHER (1964) erwähnten Vergiftungsfällen bei zwei Kindern mit Rhabarberblättern, liegt die aufgenommene Oxalsäuremenge (0,8 bzw. 0,2 g) erheblich unter der geringsten tödlichen Dosis von 2,5 g (FIGDOR, 1961), sodaß der Verfasser die Vergiftung nicht auf die Oxalsäure, sondern auf die Anthraglycoside der Rhabarberblätter zurückführt; denn junge Rhabarberblätter haben den höchsten Gehalt an Gesamt-anthrachinonen (0,5 bis 1 %, bezogen auf das Frischgewicht) und ein Großteil liegt in der reduzierten Form vor. Diese Formen sind, im Gegensatz zu den oxidierten Chinonformen ausgeprägt gewebsreizend.

Bei Kindern kommen Oxalsäurevergiftungen durch zu reichlichen Genuß rohen Sauerampfers vor, der bis zu 1 % Oxalsaures Kalzium (Kleesalz), in dem Saft frischer Blätter auch frei Oxalsäure enthält.

Die Wirkung beruht auf der Kalziumverarmung des Blutes und der Gewebe, vor allem des Herzens und des Nervensystems mit dessen Folgen: Abnahme der Herzkontraktion, Pulsirregularität, Kollaps, Erregbarkeitssteigerung, Tetanie. Sekundärfolgen sind die Verstopfung der Nierentubuli durch Oxalatkristalle, Nierenschäden, Ödeme, Anurie, Urämie. Im Urinsediment können Erythrozyten, Leukozyten und Zylinder zunächst fehlen, aber später auftreten. Die Frühsymptomatik ist die einer Gastroenteritis (BRUGSCH-KLIMMER, 1966).

Eine Vorstellung über den Grad der Kalziumverarmung gewinnt man, wenn man bedenkt, daß z.B. bei der Aufnahme von 100 g Spinat die darin enthaltene Oxalsäure doppelt soviel Kalziumionen im Darm binden und unlöslich machen kann, als dem doppelten Blutkalziumgehalt (in 4,5 Liter Blut) entspricht. Deswegen wird wegen des Zahnens und Knochenwachstums vom Genuß oxalsäurereicher Speisen abgeraten bzw. gleichzeitige Verabreichung von Kalzium empfohlen (RÖMPP, 1966).

Da diese Pflanzen von Mai bis Juni blühen, ereignen sich diese Vergiftungen um diese Jahreszeit und so müßte man bei Vergiftungserscheinungen im Kindesalter in dieser Zeit daran denken (KALLIALA und KAUSTE, 1964).

Wie auch aus der Beschreibung der in der Literatur erwähnten Fälle zu ersehen sein wird, verläuft die Rhabarber- bzw. Sauerampfervergiftung nicht anders als die der Oxalsäure und ihrer Salze.

Bemerkenswert ist das Auftreten dieser Vergiftungen hauptsächlich im Kindesalter, wahrscheinlich weil der wachsende Organismus viel empfindlicher gegen die

durch das Gift Oxalsäure hervorgerufene Kalziumverarmung der Gewebe ist.

b) K a s u i s t i k :

STREICHER (1964) berichtet über die Vergiftung zweier Geschwister, eines 6-jährigen Mädchens und dessen 4-jährigem Bruder, die junge Rhabarber-Stengel mit den Blättern aßen. Die Eltern der Kinder waren Rohkostanhänger und so war es in der Familie üblich, die Gewächse des eigenen Gartens roh zu verzehren.

Das Mädchen hatte etwa 80-100 g (4-5 Stengel), der Knabe 20-40 g (1-2 Stengel) zu sich genommen. Nach zwei Stunden kam es bei beiden zum starken Erbrechen. Bei dem schwerer erkrankten Mädchen war das Erbrochene zuerst schwärzlich, später gallig. Das Mädchen wurde zyanotisch; außerdem entwickelte sich Kreislauf labilität.

Der Knabe war eine Woche lang mit Erbrechen und Durchfall, sowie vorübergehende Anurie zu Hause krank. Eine ambulante Untersuchung 10 Tage nach der Vergiftung ergab geringen Ikterus 1,55 mg % Bilirubin und eine Lebervergrößerung um einen Querfinger.

Bei dem Mädchen entwickelte sich eine schwere Niereninsuffizienz und so wurde das Kind 4 Tage nach der Giftaufnahme schwerkrank in die Klinik aufgenommen. Die ersten Laborbefunde lauteten: Rest-N 108 mg %, im Urin Eiweiß positiv, Sediment unauffällig. Gleichzeitig bestand Ikterus mit 2,5 mg % Bilirubin und Erhöhung der Transaminasen (SGOT 285 E, SGPT 360 E). Da die Nieren-

insuffizienz anhielt (Anurie, Oligurie), mußte man beim Kind die extrakorporale Hämodialyse durchführen. Erst am 19. Tag nach der Vergiftung begann die polyurische Phase und später wurden bis 2,5 Liter pro Tag eines hyposthenischen Harnes ausgeschieden. Der Rest-N normalisierte sich mit 39 mg % und der Ikterusblasste ab. Fünf Wochen nach der Aufnahme konnte das Kind entlassen werden.

Über 4 Vergiftungsfälle im Kindesalter nach Einnahme von Rhabarberblättern berichten KALLIALA und KAUSTE (1964):

1. F a l l: Ein 6-jähriges Mädchen hatte 12 Stunden nach der Klinik-Aufnahme starkes Erbrechen, sowie kurz dauernde Bewußtseinsstörungen. Später entwickelte sich noch Zyanose im Gesicht und den oberen Extremitäten. Kein Fieber, kein Infektionszeichen. Das Kind klagte über leichte Kopfschmerzen. Das Mädchen gab an, es hätte während des Tages eine Zahl von rohen Rhabarberstengeln gegessen.

Bei der Aufnahme machte die kleine Patientin einen schlappen Eindruck, zeitweise hatte sie einen starren Blick. Die Ausatemungsluft roch nach Aceton. Der Liquor war klar, keine Zellen, Zucker 96 mg/100 ml, Eiweiß 8 mg/100 ml. Augenfundi normal. Im Harn Aceton und Acetessigsäure und Spuren von Eiweiß. Die Blutuntersuchung ergab: Erythrozyten 4,2 Mill/mm³, Hb 11,8 g/100 ml, Leukozyten 9.100 . Serumelektrolyte bei normalen Werten.

Der Zustand der Patientin besserte sich schnell durch perorale Therapie und nach 24 Stunden war sie vollkommen gesund.

2. Fall: Ein 4-jähriges Mädchen wurde mittags am 10. Mai 1960 müde und blass, hatte öfters Stuhlgang und starkes Erbrechen. Vom 11. bis 13. Mai kein Erbrechen, kein Stuhlgang; die Patientin war sehr müde und nahm nur Zuckerwasser und Tee zu sich. Sie hatte noch Oligurie.

Bei der Klinik-Aufnahme am 13. Mai, gegen Mittag, fanden sich bis auf den schlappen und müden Eindruck, den die Kleine machte, keine anderen Befunde bei der physikalischen Untersuchung. Am 14. Mai ergab der Harnbefund: Eiweiß 1,7 g/Liter, keine Glukose. Im Sediment 4-6 Leukozyten pro Gesichtsfeld, Harnsäurekristalle, zahlreiche granulierte Zylinder. Rest-N 55 mg/100 ml. Erst jetzt hat das Kind gesagt, daß es auf der Wiese "grüne Blätter" gegessen habe. Dabei handelte es sich um Rhabarberblätter. Die Patientin erholte sich sehr rasch. Die Harnmenge normalisierte sich. Die Proteinurie hielt bis zum 23. Mai an und der Rest-N betrug zu diesem Zeitpunkt noch 42 mg %. Bis zum 30. Mai normalisierten sich alle pathologischen Befunde.

3. Fall: Ein 3 1/2-jähriges Mädchen verzehrte am 7. Mai rohen Rhabarber und Zwiebeln. Am nächsten Tag begann sie stark zu erbrechen. Am 9. Mai Aufnahme in die Klinik, wobei folgender Befund erhoben wurde: Kein Fieber, kein Infektionszeichen; nur eine Leukozytose von $18.200/\text{mm}^3$. Das Kind machte einen müden Eindruck. Der Zustand besserte sich vorübergehend nach intravenöser Gabe von NaCl und 5 % Glukose, aber das Erbrechen hielt an. Sie schied kleine Urinmengen aus. Am 19. Mai trat ein klein-makulöses Exanthem auf. Auffallend war die Verschiebung der Elektrolyt-Werte im Serum: Na 122 mVal/l (normal 135-155), Cl 67 mVal/l (normal 101,1 -

107,4), K 6,1 mVal/l (normal 4,7 - 5,5). Rest-N 225 mg/100 ml. Im Harn Eiweiß und im Sediment zahlreiche Leukozyten.

Bis zum 24. Mai besserte sich die Diurese. Am 27. Mai sank der Rest-N auf 52 mg/100 ml. Später entwickelte sich Hypokaliämie und erst am 6. Juni normalisierten sich die Elektrolytwerte im Serum.

Erst am 22. Juni zeigte das Kind eine bedeutende Besserung, das Harn-Sediment war normal. Zu dieser Zeit betrug der Rest-N 25 mg/100 ml.

4. F a l l: Bei einem 2 1/2-jährigen Knaben, der Rhabarberblätter verzehrt hatte, entwickelte sich am Nachmittag des gleichen Tages Erbrechen, Mattigkeit, Ablehnung der Nahrung. Da sein Zustand sich nicht besserte, wurde er vier Tage später in die Klinik überwiesen. Der Aufnahmebefund lautete: Schlapper Eindruck, Temperatur 38,8° C (rektal).

Blutuntersuchung: Hb 8,8 g/100 ml, 5.900 Leukozyten/mm³. Serumelektrolyte: Na 133 mVal/l, Cl 100 mVal/l, K 2,2 mVal/l (Hypokaliämie). Alkalireserve 10,5 mEq. Rest-N 80 mg/100 ml. Urinbefund: Protein 4,4 g/l, Spuren von Glukose, Aceton +, Sediment normal.

Erst nach 13 Tagen normalisierten sich die Elektrolytwerte und die Anämie. Etwa einen Monat nach der Vergiftung wurde das Kind in gutem Zustand entlassen.

BRUGSCH und KLIMMER (1966) erwähnen kurz folgende Fälle:

Ein 12-jähriger Junge zeigte nach einem Wettessen frisch gepflückten Sauerampfers Erbrechen, heftige Koliken und Fieber bis 40° C. Der Puls war klein und sehr frequent. Anfänglich trat Obstipation und Anurie auf.

Ein gleichaltriger Knabe erlag 9 Tage nach Aufnahme einer größeren Menge frischen Sauerampfers der Intoxication unter dem Bild einer schweren Niereninsuffizienz und Urämie.

Zwei Schwestern, 5 und 6 1/2 Jahre alt, starben 24 Stunden nach Aufnahme roher Sauerampferblätter im Kollaps.

Einen sehr eindrucksvollen Vergiftungsfall mit Sauerampferblättern beschreibt VOLLMER (1939). Dabei kann man sehr deutlich die Symptomatik der Oxalsäurevergiftung erkennen: einige Tage nach der Vergiftung O x a l u r i e, Hautblutungen durch Kapillarschäden, Nierenschädigung (Albuminurie, Konzentrationsunfähigkeit), die monatelang dauerte. Dies sind die Befunde, die uns auch von den Oxalsäure-Vergiftungsfällen von BALAZS (1934) bekannt sind (z.B. als Blutung aus Uterus und Nase, Hautschäden als Exanthem und Urticaria).

Ausführlich ist der Verlauf der erwähnten Vergiftung folgender:

Ein 6 1/2-jähriges Mädchen hatte auf einer Wiese größere Mengen von Sauerampferblättern gegessen. Am selben Tag traten plötzlich Schwellungen der Fuß- und Kniegelenke auf und am übernächsten Tag blutige Durchfälle. Das Kind wurde daraufhin in die Klinik

aufgenommen. Im Harn fand man Eiweiß, im Harnsediment Erythrozyten und Leukozyten. Die Stühle waren drei Tage lang schleimig und blutig. Die bakterielle Untersuchung der Stühle ergab keine Ursache für Durchfälle.

An den folgenden Tagen kamen zur Schwellung der Hand- und Ellbogengelenke, Hautblasen am Oberlid, am Ohr und am Gesäß. Die Gerinnungszeit, Blutungszeit und Thrombozytenzahl zeigte normale Werte.

Nach 6-tägiger Behandlung mit Blut- und Kalksalztransfusionen, Gaben von Sangostop, Cebion und Kalzium-Glukonat besserte sich der Zustand des Kindes, aber nur vorübergehend. Drei Tage danach zeigte das Sediment Oxalatkristalle und vermehrt Erythrozyten, Leukozyten und granulierte Zylinder. Gleichzeitig Lid- und Gesichtssödem. An allen auf dem Bett aufliegenden Stellen traten Blutungen, als kleinfleckige Purpura auf.

Noch einen Monat nach der Vergiftung Hautblutungen, Blut im Stuhl, unveränderter Harnbefund. Erst 3 1/2 Monate nach dem Verzehr der Sauerampferblätter erfolgte eine wesentliche Besserung und das Kind konnte auf Wunsch der Eltern entlassen werden.

VII. GLYKOLVERGIFTUNGEN

A) Allgemeines über Glykole:

1. Chemische und physikalische Eigenschaften:

Glykole sind zweiwertige Alkohole und werden nach dem ersten Glied der Reihe, dem Äthylenglykol, oder Glykol, im allgemeinen als Glykole bezeichnet (WIRTH und Mitarb., 1967).

Um Unklarheiten zu vermeiden, wäre es richtiger die Bezeichnung "Glykol" dem Abkömmling des Äthans, dem Äthylenglykol (Äthandiol) vorzubehalten. Die höheren Homologen werden dann sinngemäß als Propylen-, Butylen-Glykol usw. bezeichnet.

Die Stellung der OH-Gruppen wird durch Ziffern bestimmt, z.B. 1,2 Propylenglykol, 1,4 Butandiol. Auch die entsprechenden Äther haben wissenschaftliche Bezeichnungen und werden doch als "Glykole" bezeichnet (SCHOLZ, 1950).

Die Glykole stehen in ihren Eigenschaften zwischen den einwertigen Alkoholen und dem wichtigen Vertreter der dreiwertigen Alkohole, dem Glyzerin, mit dem sie zum Teil den süßen Geschmack, die Wasserlöslichkeit u.a. teilen (WIRTH und Mitarb., 1967).

Physikalische und chemische Eigenschaften von Äthylenglykol und ihren Abkömmlingen sind in folgender Tabelle nach von OETTINGEN und JIROUCH (1931) dargestellt:

Substanz und Formel	Mol. Gew.	Spez. Gew.	Siede- punkt °C	löslich in 100 g H ₂ O, 20°C	pH	Hämo- lyse	Met-Hb- Bildung
Äthylenglykol CH ₂ OH-CH ₂ OH	62,04	1,1166	197,2	völlig	5,2	+	0
Diäthylenglykol CH ₂ OH-CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ OH	106,08	1,1212	245	völlig	3,6	±	±
Äthylenglykol- monoäthyläther	90,08	0,9360	134,8	völlig	5,4	+	±
Diäthylenglykol- monoäthyläther							
C ₂ H ₅ -O-CH ₂ -CH ₂ -O-CH ₂ -CH ₂ -OH	134,11	0,9996	198	völlig	3,4	+	0
Äthylenglykolmono- äthylätheracetat							
C ₂ H ₅ O-CH ₂ -CH ₂ -OOH-CH ₃	132,09	0,9820	153	22,0	5,8	+++	+
1,4 Dioxan CH ₂ -CH ₂							
O O	88	1,0458	98,5	völlig	3,0	+++	+
CH ₂ -CH ₂							
Butyläthylenglykol C ₄ H ₉ O-CH ₂ -CH ₂ -OH	118,11	0,9188	170,6	*	5,2	+++	++

*) Die Löslichkeit dieser Verbindung variiert mit ihrer Konzentration, ähnlich deren von Phenol.

Die pH-Werte dieser Substanzen wurden kolorimetrisch bestimmt, durch Anwendung von Phenolrot, Methylrot und Bromphenolblau als Indikatoren. Es stellte sich nämlich heraus, daß die erwähnten Verbindungen alle mehr oder weniger sauer reagierten, vermutlich durch Verunreinigungen, die aus der Herstellung resultierten. Diejenigen Verbindungen mit dem niedrigsten pH zeigten sogar in einer 25 %igen Ringerlösung eine saure Reaktion, so daß man bei verschiedenen Versuchen mit tierischem Gewebe ihren pH durch Gabe von Natriumbikarbonat auf 7,4 erhöhen mußte.

2) Toxikologische Wirkung:

Nach BORNMANN (1954, 1955) läßt sich die Giftwirkung der Glykole auf folgende Komponente zurückführen:

1. Wirkung auf das Z e n t r a l n e r v e n s y s t e m, die sich vor allem als tiefe Bewußtlosigkeit äußert. Im Tierversuch mit Ratten, wie der Verfasser erwähnt, tritt diese Komponente nach Zufuhr von Äthylenglykol, Diäthylenglykol, 1,3 Butandiol, sogar von Glycerin als: Benommenheit, Trägheit, Bewegungunsicherheit, bis zur tiefen Bewußtlosigkeit, Auftreten von Krämpfen und Tod

2) N i e r e n s c h a d e n mit Anurie, Urämie, Degeneration des tubulären Epithels. Im einzelnen bleibt die Pathogenese weitgehend unbestimmt und unklar.

In Vergiftungsfällen mit Äthylenglykol wird der Nierenschaden auf das Stoffwechselendprodukt dieses Glykols zurückgeführt, nämlich auf die *Oxalsäure* (WEDEMEYER, 1952; LEVY, 1960). Über den Mechanismus der Wirkung des Diäthylenglykols auf die Nieren nehmen GEILING und CANNON (1938) folgendes an: Entweder führt es als hygroskopische Substanz zur Absorption von Wasser und Retention von Wasser in der Zelle, was zur Bildung eines intrazellulären Ödems führt, oder greift als Äther durch seine Löslichkeitseigenschaften die Zellmembran an, was wiederum als Folge das Einstromen von extrazellulärer Flüssigkeit in die Zelle hat.

3. Bei parenteraler Zufuhr kommt es zur Hämoglobinurie.
4. Nach WIRTH und Mitarb., (1967) führen Glykole außerdem gelegentlich zu Leberschädigungen.
5. Und TROISI (1950) fügt hinzu, daß Glykole, wenn sie in Dampfform eingeatmet werden, schädigend auf die blutbildenden Organe wirken.

Für das Äthylenglykol und Diäthylenglykol unterscheidet BORNHANN (1954, 1955) eine zweiphasische Wirkung, nämlich eine Früh- und Spättoxizität, während der toxische Effekt von Glycerin und 1,3 Butandiol einphasisch abläuft und sich in der Frühtoxizität erschöpft.

Bei der *Frühtoxizität* spielt die zentrale Lähmung bzw. die narkotische Wirkung,

die grundsätzlich allen mehrwertigen Alkoholen eigen ist, die entscheidende Rolle. Sie erreicht in 24 Stunden ihr Maximum.

Die S p ä t t o x i z i t ä t steht in Zusammenhang mit der Wirkung auf die Nieren. Sie tritt zwar bereits während der ersten Phase als gesteigerte Diurese äußert sich aber erst später als allgemeine Wasserhaushaltsstörung mit Wasserverarmung von Blut und Muskulatur, sowie in Einzelfällen von anderen Geweben und einer Quellung der Nieren (Wasseransammlung).

Die Giftigkeit variiert bei den verschiedenen Glykolen, was natürlich mit ihrem Stoffwechsel im Organismus in Zusammenhang steht (siehe auch das nächste Kapitel, Seite 126).

Der Unterschied in der Giftigkeit der verschiedenen Glykole im Tierversuch mit weissen Mäusen von SCHOLZ (1950) untersucht, wird in folgender Tabelle dargestellt:

Substanz und Formel	Dosis letalis minima		
	per os	subcutan	i.v.
Glyzerin, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_2\text{OH}$	12,5	7,0	5,0
Äthylenglykol, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2\text{OH}$	9,0	6,5	5,5
1,2 Propylenglykol, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$	22,5	17,5	12,5
1,3 Propylenglykol, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	6,0	5,0	5,0
2,3 Butylenglykol, $\text{CH}_3-\text{CHOH}-\text{CHOH}-\text{CH}_3$	9,0	9,0	6,0
1,4 Butylenglykol, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	1,5	1,5	1,2
Diäthylenglykol, $\text{CH}_2\text{OH}-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2\text{OH}$	12,5	10,0	7,5

Verglichen mit Glyzerin erscheint Äthylenglykol kaum gefährlicher als dieses und das Diäthylenglykol ist ihm ebenbürtig. Dagegen sticht aber auch die relative Harmlosigkeit des 1,2 Propylenglykol hervor. Bei Äthylenglykol vermutet man den Grund für die Giftigkeit darin, daß durch Oxydation Glykolsäure und die bekanntlich sehr giftige Oxalsäure entsteht (SCHOLZ, 1950).

BORNMANN (1954 b) stellte aus Literaturangaben und aus eigenen Ergebnissen folgende Tabelle zusammen:

(Angaben in cm^3/kg Körpergewicht)

LD 50 (24 h) bei Maus und Ratte

Substanz	M a u s		R a t t e	
	p.o.	s.o.	p.o.	s.o.
Äthylenglykol	13,79	-	-	-
1,2 Propylenglykol	30,76	-	-	-
1,3 Butylenglykol	23,31	16,51	29,42	20,06
Diäthylenglykol $\text{HO}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{O}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{OH}$	25,23	20,16	25,70	18,06
Glycerin (wasserfrei)	20,71	-	-	-
Glycerin DAB VI 85% wässrige Lösung	30,21	10,78	46,72	16,69
1,2,4 Butantriol	23,31	12,64	-	11,37

LAUG und Mitarbeiter (1939), die ebenfalls die Giftwirkung verschiedener Glykole und ihrer Derivate im Tierversuch nach oraler Gabe untersucht haben, stellten fest, daß die toxische Wirkung bei diesen Substanzen in folgender Reihe zunimmt: Propylenglykol, Diäthylenglykol, Äthylenglykol, Diäthylenglykolmonoäthyläther, Dioxan und Äthylenglykolmonoäthyläther.

Der Verfasser meint weiter, daß 1,2 Propylenglykol die geringste Giftigkeit von diesen Substanzen, auch für den Menschen zu haben scheint. So könnte man es in kleinen Dosen für pharmazeutische Zwecke anwenden, während die anderen Verbindungen der Reihe von diesem Gebrauch ausgeschlossen werden müssen.

SCALA und Mitarbeiter (1967), die die orale, chronische Toxizität des 1,3 Butandiol im Tierversuch untersuchten, stellten fest, daß während einer 2-jährigen Verabreichung von 10 % 1,3 Butandiol im Futter von Ratten und 3 % im Futter von Hunden kaum tödliche Wirkungen nachzuweisen waren.

Auch BORNMANN (1954) erwähnt, daß 1,3 Butandiol eine geringe akute und chronische Giftigkeit aufweist.

In den Vergiftungsfällen mit Glykolen handelt es sich zum größten Teil um toxische Erscheinungen nach mißbräuchlicher Anwendung. Vor allem der typische Alkoholeffekt, der Rausch, verführt zum Genuß verschiedener technischer Produkte (BORNMANN, (1954)).

HAGGERTY (1959) schreibt, daß sich 40-60 Todesfälle pro Jahr in den USA durch zufälliges Einnehmen von Glykolen oder durch mißbräuchliche Verwendung als Alkoholversatz ereignen.

Durch die Anwendung des Diäthylenglykol als Lösungsmittel für ein injizierbares Sulfanilamidpräparat kamen 1937 in den USA 1931 Massenvergiftungen mit 93 Todesfällen vor (MOESCHLIN, 1964; WIRTH und Mitarb. 1967).

Vergiftungen treten auf, wenn Glycerin z.B. in seiner Verwendung als Klistierflüssigkeit durch verschiedene Glykole ersetzt wird, wie aus dem Bericht von KOPF und LOESER (1948) zu entnehmen ist.

Zu gewerblichen Vergiftungen kommt es, wenn die Glykole erhitzt und über längere Zeit eingeatmet werden (TROISI, 1950; GROETSCHER und SCHÜRMANN, 1959). Solche Vergiftungen haben eher einen chronischen Charakter.

Die wichtigsten Symptome und pathologischen Veränderungen im Tierversuch nach peroraler Gabe verschiedener Glykole von LAUG und Mitarb. (1939) untersucht, lassen sich in folgender Tabelle zusammenstellen:

Name des Glykol	Symptome und pathologische Veränderungen
Propylenglykol	Bewußtlosigkeit, Analgesie, Koma, Tod. Blutungen im Intestinum, Kernpyknose und vakuoläre Degeneration des Zytoplasmas der Tubulusepithelien der Nieren. Eiweißfällung und Zylinder in manchen Tubuli der Rinde. Die Leber zeigte leichte Stauung und Hyperämie.
Diäthylenglykol	Die im Tierversuch beobachteten Symptome und Veränderungen sind ähnlich denen bei menschlichen Vergiftungen. Erbrechen, starkes Durstgefühl, erhöhte Diurese. Nach 2-3 Tagen fast vollkommene Anurie. Erschöpfung, Dyspnoe, Koma, Hypothermie, schwere Proteinurie. Generalisiertes Ödem, Blutungen in Lungen, Intestinum, Nieren Pneumonie. Die Leber war oft brüchig. Hydropische Degeneration der Epithelien der Tubuli contorti, mit Zelltrümmern, Protein und hyalinen Zylindern im Lumen. Hydropische, diffuse, zentrilobuläre Degeneration der Leberzellen.
Äthylenglykol	Kurz nach der Verabreichung Muskelschwäche, später Erschöpfung, Koma und Tod. Lungenstauung, Blutungen am Magen, schwere Proteinurie. In allen Fällen hydropische Degeneration der Tubuluszellen der Nieren und fokale Nekrose der Leber.
Diäthylenglykol-monoäthyläther	Erschöpfung, Koma, Tod. Lobäre Bronchopneumonie, Myokarditis, fokale Lebernekrose, Nekrose der Tubuluszellen der Niere.
Dioxan	In manchen Fällen Schwäche und Schlappeheit, in anderen wieder unkoordinierte Bewegungen, Koma und Tod in 24 Stunden; oder bei kleineren Dosen Erholung und Tod erst nach einigen Tagen. Blutungen am Magen, leichte Proteinurie, Nierenstauung.
Äthylenglykol-monoäthyläther	Hämaturie, schwere tubuläre Degeneration der Nieren mit Nekrose fast aller Tubuli der Rinde. Stauung und Hämorrhagien des Intestinums.

3. S t o f f w e c h s e l

Nach WIRTH und Mitarb. (1967) sind die bevorzugten Reaktionswege der Glykole im Organismus O x y d a - t i o n und K o n j u g a t i o n.

Wenn primäre OH-Gruppen vorhanden sind, besteht die Möglichkeit der Bildung der analogen Säure, deren Toxizität wieder die Giftwirkung des entsprechenden Glykols bestimmt.

In folgender Tabelle seien die im Körper entstehenden Säuren durch Oxydation verschiedener Glykole dargestellt (nach WIRTH und Mitarb., 1967):

Glykol	Im Körper entstehende Säure
Äthylenglykol	Glyoxylsäure $\longrightarrow$ Oxalsäure
Diäthylenglykol	In den Vergiftungsfällen wurde <u>keine Oxalsäure</u> in den Körperflüssigkeiten der Patienten nachgewiesen.
1,2 Propylenglykol	Dieses Glykol wird zur Hälfte unverändert ausgeschieden und die andere Hälfte wird zu <u>Milchsäure</u> oxydiert, die im Körper verbrannt werden kann.
1,3 Propylenglykol	Wird zu <u>Malonsäure</u> oxydiert, die ein schwerlösliches Kalziumsalz bildet und außerdem ein Fermentgift darstellt.
1,4 Butylenglykol	Gibt durch Oxydation <u>Bernsteinsäure</u> .

SCHOLZ (1950) meint, daß für den chemischen Angriff der Glykole im Organismus die Stellung der OH-Gruppen maßgebend ist und zwar in folgender Weise: Wenn die OH-Gruppen in direkter Nachbarschaft stehen, bewirkt dies eine Auflockerung des Moleküls. Umgekehrt ist der Stoff desto schwerer angreifbar, je weiter die OH-Gruppen auseinander stehen.

Durch diese Annahme will der Verfasser den großen Unterschied in der Toxizität der beiden Butylen- und Propylenglykole erklären (siehe Tabelle, Seite 121).

4. A n w e n d u n g s g e b i e t e :

Die Eigenschaften der Glykole, auf die besonderer Wert gelegt wird, sind: Hygroskopizität, Gefrierpunktserniedrigung, Schlüpfrigkeit, Viskosität und Lösungsvermögen.

Aufgrund dieser Eigenschaften finden Glykole folgende Anwendung:

Feuchthaltemittel, Gefrierschutzmittel, für Autokühler bzw. als Kühlflüssigkeit selbst in den Kühlern von Flugzeugen. Als Zusatz zu Schmiermitteln, als Bremsflüssigkeit in Oeldruckbremsen. Als Weichmacher bei der Herstellung von Cellophan, Preßkorkscheiben, Papier. Als Mittel zur Verhinderung des Beschlagens und Vereinsens von Glasscheiben, sowie als Lösungsmittel bei der Herstellung von Farben, Lacken usw. Für diese Zwecke sind besonders geeignet Äthylenglykol und Diäthylenglykol.

Vornehmlich als Lösungsmittel, aber auch als Gleitmittel und Weichmacher für Arzneimittel und Kosmetika wird vor allem in den USA 1,2 Propylenglykol verwendet. Neuerdings kommt auch das 1,3 Butylenglykol für ähnliche Aufgaben in Betracht (BORNMANN, 1954 a).

Glykole werden vor allem als technische Lösungsmittel gebraucht und können das Glyzerin ersetzen, sind aber zum Teil viel giftiger als dieses (WIRTH und Mitarb., 1967).

Glykole haben im Laufe der letzten Jahre immer mehr an Bedeutung gewonnen. Diese Tatsache ist darauf zurückzuführen, daß viele Glykole leichter zugänglich geworden sind, dementsprechend billiger hergestellt werden können und daß ihr Anwendungsgebiet, insbesondere als Lösungsmittel, erweitert wurde.

B) S p e z i e l l e s ü b e r Ä t h y l e n g l y k o l

Äthylenglykol, auch Glykol genannt, wurde bereits 1856 von v. W ü r t z b u r g dargestellt und erhielt seine Bezeichnung, um seine Beziehung einerseits zum Alkohol und andererseits zum Glyzerin anzudeuten.

Wie auch das Glyzerin wirkt es auf die Tätigkeit von Fermenten hemmend und hat eine fäulniswidrige Kraft (BACHEM, 1917).

Äthylenglykol ist eine klare, farblose, geruchlose Flüssigkeit, mit einem bitter-süßen Geschmack und produziert ein Wärmegefühl, wenn es getrunken wird. Beim

Mischen mit Wasser entwickelt sich Wärme (ROSS, 1956).

In der Industrie wird es als Speziallösungsmittel, Hauptbestandteil der Frostschutzmittel "Glysantin" bzw. "Gesantin", als Schmiermittel in Kühlanlagen, Zusatz zu Polyesterharzen, Antischaummittel, im Textildruck, zur Großraumdesinfektion (Aerosole), in der Kosmetik verwendet (LUDEWIG und LOHS, 1968).

Nach TROISI (1950) sind die Hauptanwendungen des Äthylenglykol in der Industrie: Als Elektrolyt für Kondensatoren, als Komponent in Kosmetika, als Lösungsmittel für Farbstoffe und als Vehikel für pharmazeutische Präparate und Lebensmittel-Extrakte. Viel wird es zur Substitution des Glyzerin angewendet.

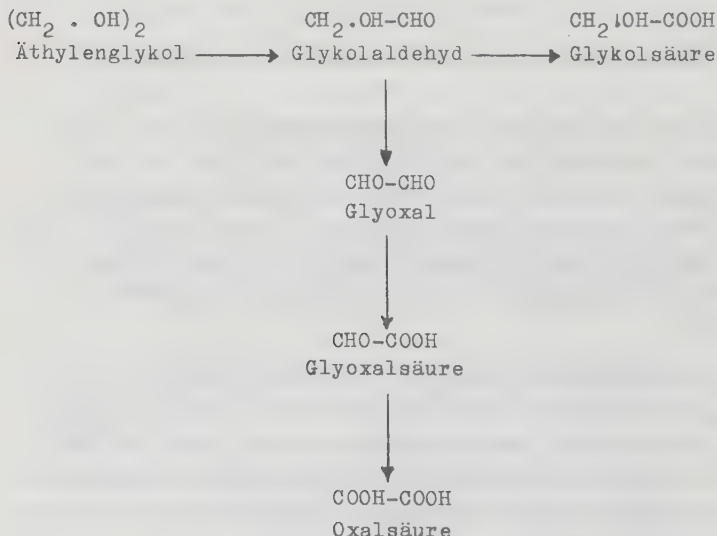
1. To x i k o l o g i s c h e W i r k u n g :

Auch für das Äthylenglykol gelten die auf Seite 119 bereits aufgezählten Giftwirkungen der Glykole. Der besondere Charakter der Äthylenglykolgiftigkeit aber ist durch sein Stoffwechselprodukt *O x a l s ä u r e* gegeben, die uns im Rahmen ihres Vorkommens im Organismus bei pathologischen Zuständen näher interessiert.

Da die Ausscheidung des Äthylenglykol in weniger als 24 Stunden beginnt und zum größten Teil nach 24 Stunden beendet ist, kann die Spättoxizität (siehe Seite 121), die sich hauptsächlich als eine Nierenschädigung äußert, kaum auf das Vorhandensein von Äthylenglykol zurückgeführt werden (BORNMANN, 1954).

Die N i e r e n s c h ä d e n werden durch die Ox a l s ä u r e verursacht und zwar einerseits weil sie Kalzium ausfällt, das dann als Kalziumoxalat die Nierenkanälchen verstopft (WEDEMEYER, 1952) und andererseits wieder, weil die Oxalsäure, die von den Zellen des proximalen Tubulus ausgeschieden wird, intrazelluläre, zweiwertige Metalle ausfällt (Ca^{++} , Mg^{++}) und zur Nekrose der Zellen führt (LEVY, 1960).

HANSSON und Mitarb (1967) nehmen als Stoffwechselweg, der zur Bildung von Oxalsäure aus Äthylenglykol und damit, letzten Endes auch zur Ablagerung von Kalziumoxalatkristallen in den Säugetiernieren führt, folgende Reaktionen an:



Die Schäden am Zentralnervensystem beruhen nach PONS und CUSTER (1946) zum Teil auf der direkten, toxischen Wirkung des Äthylenglykols und zum Teil auf die Anoxämie, hervorgerufen durch eine Zirkulationsstörung, wahrscheinlich zentraler Genese.

Die ersten neurologischen Symptome werden wahrscheinlich durch das Äthylenglykol selbst ausgelöst und nicht durch die Oxalsäure, denn sie treten schon innerhalb der ersten 30 Minuten nach der Gifteinnahme auf und es ist unwahrscheinlich, daß das Oxidationsprodukt Oxalsäure dafür verantwortlich ist (LEVY, 1960).

Nach ROSS (1956) ist die Wirkung des Äthylenglykol im Zentralnervensystem durch eine chemische Meningoenzephalitis verursacht.

Nach Untersuchungen von SCHOLZ (1950) scheint die Giftwirkung auf der großen Verteilungsfähigkeit dieses Alkohols im Körper zu beruhen. Es kommt wahrscheinlich zu schweren Störungen im Wasserhaushalt, was sich vor allem in der Niere in einer schweren Schädigung des resorptiven Nephrons und später auch des Glomerulus äußert.

Daß es sich nicht bloß um eine Oxalsäurevergiftung handeln kann, geht schon daraus hervor, daß der Blutkalziumspiegel keinen Abfall zeigt (MOESCHLIN, 1964).

HAGEMANN und CHIFFELLE (1948) führen die Giftwirkung auf eine universelle Kapillarschädigung zurück, wodurch es zu den periadventitiellen Infiltraten im Gehirn und auch zu den Nierenschädigungen kommen soll.

Ähnlicher Ansicht sind auch PATSCHEIDER und HETZEL (1961), die die Veränderungen des Zentralnervensystems und die daraus sich ergebende Symptomatik auf eine Schädigung der Gefäßwand und eine primär vaskulär bedingte Durchblutungsstörung zurückführen. In der Folge kommt es zu einem Sauerstoffmangel des Nervengewebes.

Auf die Frage, warum sich die Oxalatkristalle mit Vorliebe in Nieren und Gehirn anhäufen, geben PONS und CUSTER (1946) folgende Antwort. In den Nieren, weil dieses Organ der wichtigste Ausscheidungsweg ist und demzufolge das Äthylenglykol sich hier konzentriert.

Für das Auftreten der Kristalle im Gehirn müßte man Parallelen zum Äthylalkohol ziehen und bedenken, daß eine hohe Konzentration in den Körperflüssigkeiten am längsten im Liquor bestehen bleibt (LAUG, 1939). Deswegen ist es auch in den Fällen von Äthylenglykolvergiftungen nicht ohne Bedeutung, daß die Kristalle sofort zu finden sind, wo das Gewebe in Kontakt mit dem Liquor kommt, wie z.B. in Pia, Arachnoidea und in den Virchow-Robin'schen Räumen (perikapillär).

Die D o s i s l e t a l i s ist großen Schwankungen unterworfen.

BACHEM (1917) nahm in Selbstversuchen 25 g Äthylenglykol mit etwas Wasser verdünnt und das einzige was er merkte, war eine Oxalsäureerhöhung im Harn (siehe auch Seite 50).

Die Dosis letalis schwankt in den verschiedenen Fällen von 100 bis 120 g (FRIEDMAN und Mitarb., 1962), bis 240 ml ($\hat{=}$ 267,9 g) (SMITH, 1951).

Durchschnittlich nimmt man zirka 1,4 ml/kg ($\hat{=}$ 1,56 g/kg) Körpergewicht (BROWNING, 1965), oder 1,6 g/kg Körpergewicht (GESSNER und Mitarb., 1961) an.

Bei rektaler Applikation liegt die LD bedeutend tiefer: 20-25 ml (WEDEMEYER, 1952).

Entscheidend ist die tatsächlich resorbierte Äthylenglykolmenge, denn durch die lokale Wirkung des Giftes auf die Magenmukosa tritt oft Erbrechen auf (WIDMAN, 1946).

2. S t o f f w e c h s e l:

Der Abbau des Äthylenglykols im Organismus erfolgt zum größten Teil über Glykolaldehyd, Glykolsäure und Glyoxalsäure zu CO_2 , welches mit der Atemluft ausgeatmet wird.

Als Nebenprodukt entsteht unter anderem aus der Glyoxalsäure auch Oxalsäure. Ein Teil des Äthylenglykol wird unverändert ausgeschieden (BOITZ und Mitarb., 1962).

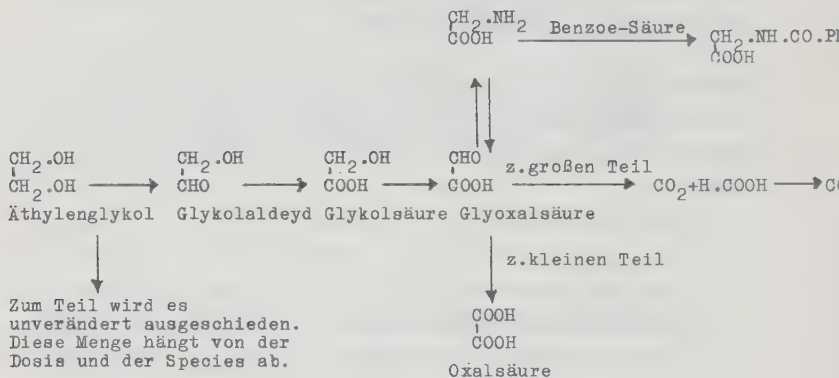
Nach BERMAN und Mitarb. (1957) werden 3-7 % des Äthylenglykol in Oxalsäure umgewandelt.

Die Ausscheidung des Äthylenglykol erfolgt vorwiegend

über die Niere, teilweise nach Oxydation zu Oxalsäure, die als Kalziumoxalat ausfallen kann und im Harn nachweisbar ist (LUDEWIG und LOHS, 1968).

Diese Oxydation erfolgt unter der Wirkung des Fermentes Alkoholdehydrogenase (JOLY und Mitarb., 1967).

Über das mögliche Schicksal des Äthylenglykol im Organismus stellten GESSNER und Mitarb. (1961) folgendes Schema auf:



Von Interesse sind auch die Selbstversuche mit Äthylenglykol von REIF (1950) und ihre Ergebnisse:

Der Verfasser nahm in größeren Zeitabständen drei mal bestimmte Mengen oxalsäurefreien Äthylenglykol mit

100 ml Wasser gemischt, am Abend und zwar am 18.10.1948 5 ml, am 8.11.48 10 ml und am 31.1.1949 12 ml. Am nächsten Tag wurde der während der Nacht ausgeschiedene Harn auf Äthylenglykol und Oxalsäure untersucht, bis sich mit Sicherheit ergab, daß im Harn keine größere Menge Oxalsäure als die normale auftrat.

Diese Versuche haben folgendes ergeben:

- 1) Etwa der vierte Teil des Äthylenglykols ist unverändert durch den menschlichen Körper hindurchgegangen und war im Harn nachweisbar.
- 2) Ein Teil des Äthylenglykols war in Oxalsäure oxidiert und in den Urin übergegangen.
- 3) Die Dauer der erhöhten Oxalsäureausscheidung im Harn war von der eingenommenen Äthylenglykoldmenge abhängig.
- 4) Die aus dem Äthylenglykol stammende Oxalsäuremenge im Harn erreichte nach 4-5 Tagen ihren Höhepunkt und fiel in den folgenden Tagen verhältnismäßig rasch wieder ab.

Ebenfalls GESSNER und Mitarb. (1961) zeigten im Tierversuch, daß die Menge des Äthylenglykol, die in Oxalsäure umgewandelt wird, von der Dosis an Äthylenglykol sowie auch von der Tierart abhängig ist. So scheiden z.B. Ratten und Meerschweinchen nur Spuren Oxalsäure (ungefähr 0,05 % der Dosis) mit dem Harn aus, wenn man ihnen weniger als 1 g/kg Körpergewicht Äthylenglykol verabreicht. Gibt man ihnen aber 1-5 g/kg Körpergewicht,

dann erhöht sich die mit dem Urin ausgeschiedene Menge der Oxalsäure auf 0,5 % der Äthylenglykoldosis.

Im Tierversuch haben GERSHOFF und ANDRUS (1962) festgestellt, daß die in vivo Oxydation von Äthylenglykol in CO_2 vom Vitamin B_6 beeinflußt wird und zwar in der Weise, daß bei Vitamin B_6 -Mangel diese Oxydation verhindert wird.

Über das Schicksal des Äthylenglykol im Organismus schreibt POHL (1896), daß es, wenn die Oxydation gleichzeitig an beiden CH_2 -Gruppen des symmetrischen Glykolemoleküls ansetzt, zur Bildung der symmetrischen Oxalsäure kommt. Beginnt die Oxydation einseitig, dann ist über Glykolsäure und Glyoxalsäure die völlige Verbrennung möglich.

Durch diese Annahme könnte man die Fälle erklären, wo nach Äthylenglykol-Applikation keine Nierenschäden oder Oxalate festgestellt werden, wie z.B. in dem von WEDEMEYER (1952) beschriebenen Fall nach rektaler Applikation eines "Glyzerinersatzes".

Eine Gegenüberstellung von Äthylenglykol und seinem Stoffwechselprodukt Oxalsäure ergibt (LEVY, 1960):

	Äthylenglykol	Oxalsäure
Vorkommen	Frostschutzmittel	In bestimmten Nahrungsmitteln
Stoffwechselprodukt	Oxalsäure	Unverändert
Toxizität	ZNS, Lunge, Niere	Niere, bei größerer Dosis Hypokalzämie

C) Vergiftungen mit Äthylenglykol

1. Vergiftungsmöglichkeiten:

Die meisten Vergiftungen ereignen sich durch Einnahme nach Verwechslung, oder wenn versucht wird, das Äthanol zu ersetzen.

So tranken z.B. 16 Studenten während einer Winterparty aus Versehen das Gefrierschutzmittel, mit Wasser oder Bier vermischt, welches zur Aufbewahrung in eine Wasserflasche gegeben worden war. Die chemische Analyse des Korken und der Flaschenscherben zeigte, daß die Flüssigkeit dem Siedepunkt, der Dichte und dem Emissionsspektrum nach zu 94 % aus Äthylenglykol bestand (FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

Aus derselben Ursache sind viele, tödliche Vergiftungen während und nach dem II. Weltkrieg unter den Soldaten beschrieben worden. PONS und CUSTER (1946) berichten über 18 Todesfälle von Soldaten, die Gefrierschutzmittel tranken.

BOLTZ und Mitarb. (1962) berichten über eine irrtümliche Vergiftung mit Äthylenglykol durch Verwechslung eines rotgefärbten Frostschutzmittels mit Frucht - s a f t. Die spätere Untersuchung der eingenommenen Flüssigkeit zeigte, daß es sich um das Kühlerfrostschutzmittel "Mobil-Permazone" handelte. Die Flüssigkeit war rosarot gefärbt, geruchlos, von etwas dicklicher Konsistenz und schmeckte angenehm süß, so daß eine Verwechslung mit Fruchtsaft durchaus erklärlich war.

Äthylenglykol ist bei Zimmertemperatur nicht flüchtig; so kommen gewöhnlich Inhalationsvergiftungen nicht vor. Wenn es aber erhitzt und über längere Zeit eingeatmet wird, führt es zu chronischen Vergiftungen. Über einen derartigen Fall berichtet TROISI (1950) bei der Herstellung von elektrischen Kondensatoren, wobei ein Gemisch von 40 % Äthylenglykol, 55 % Borsäure und 5 % Ammoniak auf 105° C erhitzt wurde.

Eine relativ seltene Art der Äthylenglykolvergiftung ist die nach rektaler Applikation. WEDEMEYER (1952), berichtet über den Fall eines 2 1/2-jährigen Kindes, welches unter ständiger Obstipation litt, weswegen ihm die Mutter öfters Glyzerin-Klistiere machte. Nachdem aber das dazu verwendete Glyzerin verbraucht war, benützte die Mutter das "Glyzerin", welches sie in der "schweren Zeit" von einem bekannten Apotheker zum Händeeinfetten bekommen hatte. Die Analyse der verabreichten Flüssigkeit ergab: Äthylenglykol mit 34 % Wasser.

Die Resorption über die Haut ist zu gering, um Vergiftungserscheinungen hervorrufen zu können (FRIEDMAN und Mitarb., 1962),

Das Äthylenglykol verursacht am Auge Lidödem, Chemo-
sis, Konjunktivitis, akute Iridozyklitis wie es aus dem Bericht von SYKOWSKI (1951) zu entnehmen ist.

2. A k u t e u n d s u b a k u t e V e r g i f - t u n g e n .

a) S y m p t o m e u n d V e r l a u f :

Die Vergiftungssymptome werden nach BERMAN und Mitarb. (1957) in d r e i Stadien geteilt, wobei der Tod gewöhnlich in den beiden ersten erfolgt.

1. S t a d i u m: Die Wirkung des Giftes manifestiert sich hauptsächlich im Z e n t r a l n e r v e n s y s - t e m. Die ersten Erscheinungen der Vergiftung treten innerhalb der ersten 30 Minuten bis 12 Stunden nach der Gifteinnahme, manchmal auch später ein.

Wenn keine Anamnese vorliegt, muß die Diagnose einer Äthylenglykolvergiftung vermutet werden, wenn man das Bild einer akuten Alkoholvergiftung ohne den charakteristischen Geruch der Ausatemungsluft vor sich hat. Das trifft zu, wenn die eingenommene Menge nicht zu groß ist. Wenn größere Mengen eingenommen werden, zeigt das klinische Bild der Vergiftung: Koma, Verwirrtheit und Tod. Oft kommen die Patienten in einem Schockzustand zur Behandlung und der Tod tritt innerhalb von 24 Stunden ein.

S c h w i n d e l g e f ü h l, E r b r e c h e n u n d H ä m a t e m e s i s kommen manchmal auch vor und der Harn enthält gewöhnlich P r o t e i n u n d O x a - l a t k r i s t a l l e (BERMAN und Mitarb., 1957).

Die früh auftretenden Symptome, wie S c h l ä f r i g - k e i t, u n d e u t l i c h e Sprache und A t a x i e

wurden oft fälschlich dem Alkohol zugeschrieben (ROSS, 1956).

Als Erstsymptome erwähnen außerdem PETERSON und Mitarb. (1963) A u g e n m u s k e l l ä h m u n g e n und HAGGERTY (1959) vorübergehende H e i t e r k e i t.

Augenveränderungen wie bilaterale M y d r i a s i s, A k k o m o d a t i o n s s c h w ä c h e, Reduktion des V i s u s erwähnen HAGSTAM und Mitarb. (1965) und beziehen diese Symptomatik auf die Beeinträchtigung des Zentralnervensystems. Die Hirnschädigung findet ihren Ausdruck auch in den pathologischen Veränderungen des EEG,, wie in dem von HAGSTAM und Mitarb. (1965) und FRIEDMAN und Mitarb. (1962) beschriebenen Fällen erwähnt wird. Auch JOLY und Mitarb. (1967) beschreiben EEG-Veränderungen als "diffuse, große, langsame Wellen".

In der Mehrzahl der Vergiftungsfälle wird über H e m m u n g der R e f l e x e und s c h l a f f e L ä h m u n g e n berichtet.

Eine Abweichung sehen wir in dem von WEDEMEYER (1952) beschriebenen Fall einer Vergiftung bei einem 2 1/2-jährigen Kind nach rektaler Applikation, in welchem Fall gesteigerte Reflexe und klonische Krämpfe auftraten. Nach BORNMANN (1954) ist das auffälligste Symptom von seiten des Zentralnervensystems die tiefe B e w u ß t l o s i g k e i t. Im Hinblick auf den weiteren Verlauf aber bestehen Unterschiede: Einerseits verhältnismäßig rasch einsetzende B e n o m m e n h e i t, der nach zunehmender B e w u ß t l o s i g k e i t bald der Tod folgt und andererseits

B e n o m m e n h e i t, gefolgt von einem Stadium der Aufhellung, der sich dann im Laufe der nächsten Tage nach einer anurischen Phase der Tod in tiefer B e - w u s t l o s i g k e i t oder - in wenigen Fällen - völlige Erholung anschließt.

2. Stadium: K a r d i o p u l m o n a l e Symptome: Wenn die Patienten die ersten 12 oder 24 Stunden überlebt haben, treten gewöhnlich schnell zunehmende T a c h y p n o e, T a c h y k a r d i e, Z y a n o s e, L u n g e n ö d e m ein. Oft folgt dann der Tod. Allein eine H e r z i n s u f f i - z i e n z konnte man nicht diagnostizieren. Es ist möglich, daß das Lungenödem durch das Zentralnervensystem stimuliert wird (BERMAN und Mitarb., 1957).

Dieselbe Symptomatik in diesem Stadium erwähnt auch FRIEDMAN mit Mitarb. (1962) in den von ihnen beschriebenen Fällen (Puls: 105/Minute, 35 Atemzüge/Minute, Kussmaul'sche Atmung).

3. Stadium: N i e r e n s y m p t o m a - t i k: Wenn der zweite oder dritte Tag überlebt werden, eine Seltenheit für tödliche Fälle, treten die Zeichen der Niereninsuffizienz auf: S e i t e n - s c h m e r z und Empfindlichkeit der Nierengegend. Die Funktionsbeeinträchtigung des Organs variiert von P r o t e i n u r i e bis A n u r i e und Tod an U r ä m i e (BERMAN und Mitarb., 1957).

Die renale Insuffizienz bei Äthylenglykolvergiftungen ist bekannt, aber in akuten Fällen mit frühem Tod kein hervortretendes Zeichen. Nach Überstehen des akuten Stadiums sind die Nierenveränderungen von Wichtigkeit. Dieser Nierenschaden wird selten innerhalb der ersten 24 Stunden diagnostiziert und dann durch die Albuminurie, Oligurie und Anurie, was vom Grad der Nierenschädigung abhängt. Oligurie und Anurie können in Urämie mit letalem Ausgang übergehen (ROSS, 1956), aber das Überleben der Vergiftung ist auch möglich, wenn innerhalb der ersten 14-21 Tage ausreichende Diurese auftritt (KAHN und BROTHNER, 1950).

Wie oft H y p e r t e n s i o n im Zusammenhang mit der Nierenschädigung auftritt, ist schwer zu schätzen. Manche Autoren erwähnen leichte Hypertension in akuten Fällen.

Solche Fälle bei denen erst 1-2 Wochen nach der Vergiftung der Tod eintrat, sind selten und dabei bestehen keine definitiven Angaben über einen Hochdruck. In den von SMITH (1951), KAHN und BROTHNER (1950) und BOEMKE (1943) beschriebenen Fällen wird eine Hypertension erwähnt.

Der Symptomatik und dem Verlauf nach kann man also die Äthylenglykolvergiftungen unterteilen in:

1. Tödliche, akute Vergiftungen
2. Tödliche, subakute Vergiftungen
3. Nicht tödliche Vergiftungen

Nach ROSS (1956) kommt in 93 % der Vergiftungen mit tödlichem Ausgang der Tod innerhalb von 72 Stunden durch zerebrale Schädigung und Lungenödem. In diesen Fällen können - und treten auch meistens - Albuminurie und Oligurie auf, spielen aber kaum eine Rolle als Todesursache.

In den anderen Fällen, in welchen das initiale Stadium überwunden wird, kommt der Tod nach 1-2 Wochen durch renale Insuffizienz. Eine kleine Zahl der Patienten überlebt die Vergiftung.

Anhand von Fällen aus der Literatur sei diese Unterteilung ausführlich betrachtet:

aa) T ö d l i c h e , a k u t e Vergiftungen:

Die ersten Symptome kommen hauptsächlich von seiten des Zentralnervensystems und treten 30 Minuten bis 12 Stunden nach der Einnahme des Giftes auf.

Die Frühsymptome sind bezüglich des Zentralnervensystems, nicht anders als diejenigen bei Alkoholvergiftungen, sowie manchmal Erbrechen und Zeichen einer kardiopulmonalen Erkrankung (BROWNING, 1965).

K a s u i s t i k :

HAGEMANN und CHIFFELLE (1948) berichten über drei Vergiftungsfälle:

Die drei Patienten trafen sich beim Trinken, wobei der eine seinen Freunden einen "Wein" zum Kosten gegeben

hatte. Die eingenommene Menge konnte nicht bestimmt werden. Die chemische Analyse des Weines ergab 40 % Äthylenglykol. Das Gift wurde 3-5 Stunden vor der Einlieferung in das Spital verkonsumiert.

1. Fall: 36-jähriger Mann wurde im komatösen Zustand in das Krankenhaus gebracht, nachdem er den "grünen Wein" getrunken hatte.

Physikalische Untersuchung: Temperatur 101°F (37,2°C), Puls 128, Atemfrequenz 44/Minute. Grüner Schaum kam aus Mund und Nase heraus. Pupillen reagierten auf Licht. Reflexe waren nicht auslösbar und die Extremitäten waren schlaff.

Labor-Untersuchung: 5.350.000 Erythrozyten und 32.000 Leukozyten pro mm³. Spezifisches Gewicht des Harnes 1009, saure Reaktion, Spuren von Eiweiß, zahlreiche Erythrozyten und manche Kristalle, die denen von Hippursäure ähnelten. Der Liquor leicht trüb, 214 Leukozyten/mm³, Globulin +++++, Totalprotein 170 mg%. Rest-N 81 mg%, CO₂-Bindungsvermögen 7,5 Vol. %.

Therapie und Verlauf: Magenspülung mit 4 % Natriumbikarbonat-Lösung. 500 ml dieser Lösung wurden im Magen belassen. I.v.-Gabe von Glukose und Natrium-Laktat. Sauerstoff-Zufuhr durch den Nasen-Katheter. Der Patient blieb bewusstlos, der Puls wurde sehr schnell und weich und die Atmung schnell, tief und mühsam. Generalisierte Krämpfe und Blutdruckabfall (60/20). Trotz Fortsetzung der Therapie starb der Patient 12 Stunden nach der Aufnahme im Spital (15-17 Stunden nach dem Genuß des Giftes).

2. Fall: Ein 27-jähriger Mann wurde bewußtlos gefunden. Man erfuhr, daß er zirka 3 Stunden vorher eine "grüne Flüssigkeit" zusammen mit dem ersten Patienten getrunken habe.

Physikalische Untersuchung: Temperatur 98°F (36,2°C). Puls 90 und Atmung 32/Minute. Blutdruck 140/90. Der Patient war komatös, aber reagierte auf Schmerzreize. Keine Reflexe auslösbar, Extremitäten schlaff. Pupillen dilatiert, reagierten auf Licht.

Labor-Untersuchung: 5.820.000 Erythrozyten, 37.200 Leukozyten pro mm³. Spezifisches Gewicht des Harnes 1009, saure Reaktion, Spuren von Eiweiß und Zucker, 3-5 Erythrozyten pro Gesichtsfeld und zahlreiche Kristalle, ähnlich denen von Hippursäure. Im Liquor erhöhte Leukozytenzahl und Eiweißgehalt. Rest-N 66 mg%, CO₂-Bindungsvermögen 7,5 vol. %.

Verlauf: Dieselbe Therapie wie beim ersten Patienten. Er blieb im Koma, der Puls stieg auf 136, die Atmung auf 33 pro Minute und wurde tief, mühsam. Der Blutdruck stieg auf 190/105. 15 Stunden nach der Einlieferung in das Spital traten generalisierte Krämpfe auf, denen eine Blutdruckerniedrigung auf 70/40 folgte. 20-22 Stunden nach der Gifteinnahme starb der Patient.

3. Fall: 53-jähriger Mann wurde in das Spital zur Beobachtung gebracht, weil er von derselben Flüssigkeit getrunken hatte. Er wurde von seiner Arbeitsstätte geholt und außer leichten Zeichen einer Intoxikation und Bewegungsunsicherheit war er in gutem Allgemeinzustand. Im Anschluß an das Trinken der "grünen Flüssigkeit",

11 Stunden vor der Aufnahme in das Spital, hatte der Patient mehrere Flaschen Bier und einige Gläser Whisky während des Tages getrunken. Kein Schwindelgefühl, kein Erbrechen oder andere ähnliche Symptome.

Physikalische Untersuchung: Temperatur (rektal) 98°F ($36,2^{\circ}\text{C}$). Der Patient war gut orientiert und machte keinen kranken Eindruck. Leichte, konjunktivale Injektion der Bulbi. Die Pupillen klein und ihre Reaktion auf Licht träge. Keine anderen pathologischen Befunde.

Labor-Befunde: 4.980.000 Erythrozyten, 40.000 Leukozyten/ mm^3 . Spezifisches Gewicht des Harnes 1009, saure Reaktion, kein Eiweiß oder Zucker. Im Sediment zahlreiche Erythrozyten und hippursäureähnliche Kristalle. Im Mageninhalt Nachweis okulten Blutes (++++). Im Liquor 59 Erythrozyten/ mm^3 , Globulin +++++, Totalprotein 124 mg %. Rest-N 59 mg %, CO_2 -Bindungsvermögen 5 vol. %.

Verlauf: 3 Stunden nach der Überweisung in das Krankenhaus (zirka 14-15 Stunden nach der Gifteinnahme) verfiel der Patient in Koma. Trotz O_2 -Zufuhr und i.v.-Gabe von Natrium-Laktat blieb die Atmung schnell und oberflächlich. Blutdruck 195/80. 9 Stunden nach der Aufnahme in das Spital wurde die Atmung sehr mühsam, kurz danach wurde der Patient zyanotisch und die Atmung sistierte. Künstliche Atmung, Analeptika und ähnliches konnten nicht helfen und der Patient starb zirka 28 Stunden nach dem Giftgenuß.

FRIEDMAN und Mitarb. (1962) erwähnen den Fall eines 17-jährigen Mädchens, welches nach Genuß von zirka

120 g eines "Alkohols" innerhalb 24 Stunden, trotz Therapie (Hämodialyse) starb. Die Symptome in diesem Fall waren: Sprachstörungen, Bewußtlosigkeit, Somnolenz, Später Krampfanfälle, Erbrechen, Koma. 36 Stunden nach Einnahme des Giftes schied die Patientin 120 ml eines bluttingierten Harnes aus. Eine Magenausheberung ergab 200 ml eines schwarzen Materials mit geronnenem Blut. Tachykardie, Tachypnoe, Kussmaul'sche Atmung, Hypotonie (RR:60/0). Öftere Muskelzuckungen der Schultern und Arme, Fehlen von Spontan- oder Reflexbewegungen. Die Pupillen waren dilatiert und reagierten nicht auf Licht. Kornealreflexe waren beiderseits vorhanden. Beiderseits Papillenödem, ohne Blutungen oder Exudate der Retina. Die Thoraxauskultation ergab diffuse Rasselgeräusche. Unter dem Auftreten einer stärkeren Zyanose starb die Patientin.

SMITH (1951) berichtet über 5 junge Männer, die irrtümlich eine unbekannte Menge von Frostschutzmittel zu sich genommen haben. Innerhalb von 8 Stunden nach der Einnahme traten Erbrechen, zunehmender Stupor, Bewußtlosigkeit und respiratorische Insuffizienz auf. Unter diesen Symptomen trat nach 18, 20, 26 und 32 Stunden der Tod ein.

18 tödliche Äthylenglykolvergiftungsfälle unter Soldaten werden von PONS und CUSTER (1946) beschrieben, von denen 10 näher beschrieben sind.

Es handelt sich dabei um gesunde männliche Patienten im Alter von 20 bis 33 Jahren. 6 waren Weisse und 4 Neger. Der Tod trat 22 bis 44 Stunden nach der Ein-

nahme des Giftes bei allen ein; bis auf einen der 5 Tage lang die Vergiftung überlebte.

Sie wurden nicht im Initialstadium beobachtet. Einer hatte eine Anamnese mit früh aufgetretenem Erbrechen und zwei erbrachen ununterbrochen bis zu ihrem Tode. Die Körpertemperatur war niedrig, drei hatten rektal 93°F (33,2°C). Die Pulsfrequenz schwankte zwischen 42 und 120/Minute, die Atemfrequenz von 5-30/Minuten und der Blutdruck von 108/40 bis 190/140. Zwei hatten Harn- und Stuhlinkontinenz. Vier hatten Krämpfe, drei Strabismus, einer vertikalen und lateralen Nystagmus.

In folgender Tabelle sind die wichtigsten Symptome und Befunde dargestellt:

Vergleich der wichtigsten klinischen Symptome und der wichtigsten Läsionen des ZNS in zehn Fällen akuter Äthylenglykol-Vergiftungen (PONS und CUSTER, 1946):

Fall Nr.:	1	2	3	4	5
Alter	20	28	21	21	30
Rasse	W	W	W	W	N
Geschlecht	M	M	M	M	M
gelebt (Std.) nach Giftaufnahme		44	24	24	28
Temperatur (°F)		98-102	"	"	93
Puls		96	120	130	64
Atemfrequenz			30	30	
RR		160/112	108/40	140/80	110/40
Koma		früh	früh	früh	früh
Krämpfe				spät	spät
Inkontinenz			ja	ja	
Strabismus					
Hystagmus					
Reflexe					
tiefe		0	0	0	
pupillar		+	+	+	0
corneal					+
Hirnläsionen					
Hyperämie	+++	++++	++	++++	++
Ödem	+++	++++	++	++++	++
Blutung	+	0	0	+	0
Zelldegeneration	++	+	+++	++	+++
Encephalitis	0	0	0	0	+
Meningitis	0	0	0	0	++
Kristalle	+	+	+	+	++

Zeichenerklärung siehe Seite 150

Fall Nr.:	6	7	8	9	10
Alter	30		33	24	20
Rasse	N	N	W	N	W
Geschlecht	M	M	M	M	M
gelebt (Std.) nach					
Giftaufnahme	22	41	120	43	32
Temperatur (°F)	93	93-102			
Puls	54	42-108			
Atemfrequenz	5-10	5-10			
RR	190/140	120/40			
Koma	früh	früh	spät	früh	
Krämpfe		ja		spät	
Inkontinenz					
Strabismus		ja	ja	ja	
Nystagmus			ja		
Reflexe					
tiefe				o	
pupillar	o	o			
corneal					
Hirnläsionen					
Hyperämie	++	+++	++++	++	+++
Ödem	++	++	++	++	+++
Blutung	+	+	+	+	+++
Zelldegeneration	+	++	++	++	+++
Encephalitis	o	++++	+++	++	o
Meningitis	+++	+	o	±	o
Kristalle	+++	++	++	+	+

: Leere Stellen bedeuten, daß in dem Krankenblatt nichts vermerkt war.

±: positiver aber sehr leichter Befund

„: Temperatur war nicht vermerkt, aber die Haut der Patienten wurde als "kühl und feucht" bezeichnet.

KAHN und BROTHNER (1950) erwähnen die beiden folgenden Fälle:

1. Fall: Ein 37-jähriger Soldat wurde ins Spital eingeliefert mit der Anamnese, daß er vor 6 Stunden zirka 480 ml eines Gefrierschutzmittels getrunken habe. Er war unruhig, verwirrt, seine Bewegungen waren ataktisch und seine Sprache undeutlich. Es bestand das klinische Bild einer Alkoholintoxikation, aber seine Expirationsluft roch nicht nach Alkohol. Pulsfrequenz 100, Atemfrequenz 28/Minute. Leichte conjunktivale Injektion beider Augenbulbi. Die Magenausheberung zeigte einen Inhalt ohne Alkoholgeruch. Es folgte Magenspülung mit 5 % Glukoselösung und Hinterlassung von 250 ml der Lösung im Magen. Der Patient war noch immer motorisch unruhig, später entwickelte sich Atemnot und 12 Stunden nach der Gifteinnahme wurde er bewußtlos. Auf beiden Lungenbasen ließen sich Rasselgeräusche auskultieren. 16 Stunden nach dem Genuß des Giftes starb der Patient.

2. Fall: Gleichzeitig mit dem ersten Patienten wurde ein zweiter Soldat in das Spital gebracht, der die gleiche Menge derselben Flüssigkeit getrunken hatte. Er hatte ebenfalls Vergiftungserscheinungen, unkoordinierten, unsicheren Gang und Bewegungen, undeutliche Sprache. Er war lethargisch und schwerfällig. Im weiteren Verlauf zeigte der Patient Dyspnoe, Tachypnoe, schnelle arrhythmische Herzaktion, Bewußtlosigkeit, Rasselgeräusche an beiden Lungenbasen. Er starb 18 Stunden nach dem Giftgenuß.

Die Untersuchung der getrunkenen Flüssigkeit ergab in

beiden Fällen: 97,6 % Äthylenglykol, 3 % Wasser, Spuren von Methy~~l~~alkohol (weniger als 50 mg/100 ml), 0,4 % koaguliertes, organisches Material und Farbstoffe. (Die Summe ergibt in der Originalarbeit 101 % !)

ab) T ö d l i c h e , s u b a k u t e
V e r g i f t u n g e n :

Nach BOLTZ und Mitarb. (1962) zeigt der klinische Verlauf der subakuten Vergiftungen drei Phasen:

Nach einem beschwerdefreien Zeitraum, der viele Stunden umfassen kann, setzt eine Symptomatik ein, die vorwiegend durch zentralnervöse Störungen bestimmt ist und die fließend in die dritte Phase übergeht, die von den Erscheinungen der fortschreitenden Niereninsuffizienz bis zur Urämie und Koma beherrscht wird. Ebenfalls betonen LUDEWIG und LOHS (1968), daß bei subakutem Verlauf vorwiegend die Symptome der gestörten Nierenfunktion auftreten, so das Vorkommen von Eiweiß, Erythrozyten und oft Kalziumoxalatkristalle im Harn, Erhöhung des Rest-N, Hypertension, Kreuzschmerzen und schließlich Anurie und Exitus an Urämie im Laufe der ersten Woche. Manchmal können Lungenkomplikationen und Spätschäden an Zentralnervensystem und Leber auftreten.

K a s u i s t i k

BOLTZ und Mitarb. (1962) berichten über den Fall einer 65-jährigen Frau, die irrtümlich eine nicht bekannte Menge eines Fröstschutzmittels an Stelle von Frucht-saft zu sich nahm. Nach dem Trinken der Flüssigkeit wurde der Frau übel; nach Genuß von Kaffee fühlte sie sich wieder besser.

Am darauffolgenden Morgen schlief sie gegen 8 Uhr noch so tief, daß sie kaum geweckt werden konnte und schien stark benommen zu sein. Anschließend wurde sie in nicht mehr ansprechbarem Zustand in die Klinik eingewiesen.

Klinische Symptome: Fehlen von Reflexen, vertiefte, komatöse Atmung, Bradykardie, Desorientierung, urämi-sche Krämpfe. Blutdruck anfangs 145/60, später auf 210/80 ansteigend. Die durch Katheterisieren gewonnene Harnmenge in 24 Stunden fiel von 500 auf 120 bzw. 80 ml. 10 Tage nach Beginn der Vergiftung starb die Patientin unter dem Zeichen einer Urämie.

Aus dem Bericht von ROSS (1956):

Ein 33-jähriger Mann trank 140-280 ml eines Frostschutzmittels (fast reines Äthylenglykol) irrtümlicherweise. 5 Stunden später wurde er kränklich und schläfrig. Er ging ins Bett und schlief friedlich. Am nächsten Tag war er noch schläfrig und verfiel um Mittag in Koma.

Der klinische Befund lautete: Temperatur 95°F (= 35°C), Puls 80, Atemfrequenz 20/Minute. Blutdruck 110/70. Reflexe lebhaft und gleichmäßig stark.

8 Stunden später verfiel er in ein Delirium. An Armen und Beinen erschienen blaue Flecken. Die Temperatur stieg auf 102°F ($=38,9^{\circ}\text{C}$) und der Blutdruck auf 160/80. Zuckungen der Arme und des Gesichtes, Nackensteifigkeit. Die Pupillen klein, gleich groß, reagierten langsam auf Licht. Es bestand eine Harninkontinenz. 2 Tage später war er unruhig, Erbrechen, lebhaftere Reflexe der Extremitäten, Bauchreflexe fehlten. Beiderseits Patellar- und Fußknöchelklonus, retrograde Amnesie. Durch Katheterisieren konnte man 150 ml eines trüben, bernsteingelben Harnes gewinnen. In den folgenden Tagen zeigte die 24-stündige Harnmenge folgende Werte: 6, 120, 350, 540 ml. Der Blutdruck stieg auf 200/115. Schließlich bekam er Bauchschmerzen und Erbrechen. Dann entwickelte sich Herzinsuffizienz und er starb 12 Tage nach der Gifteinnahme.

SMITH (1951) beschreibt zwei tödliche, subakute Fälle:

F a l l 1: Ein 21-jähriger Mann nahm aus Verwechslung 250 ml eines Frostschutzmittels mit Wasser gemischt zu sich. Symptome sind nicht gleich aufgetreten; als der Patient 22 Stunden später ins Spital eingeliefert wurde, hatte er Brechreiz, Erbrechen, Augenschmerzen, Kopf- und Bauchschmerzen. Er war teilnahmslos und verwirrt, reagierte aber gut auf Reize. Später klagte er über verschwommenes Sehen und zunehmende Anurie. Der höchste Blutdruckwert war am 9. Tag (167/118), an welchem er an Urämie, Lungenödem und Ateminsuffizienz starb.

F a l l 2: Ein 20-jähriger Mann trank während mehrerer Tage einen "Schnaps" zweifelhafter Qualität. Vier Tage vor der Kliniküberweisung hatte er anfallsweise

Bauchschmerzen, Erbrechen und Schluckauf, sowie ein brennendes Gefühl im Epigastrium. Das Erbrechen trat auf gleich nach dem Essen oder Trinken jeder Speise oder Flüssigkeit. Gleichzeitig bekam er Husten mit Auswurf und am Tag der Überweisung Frösteln. Während seines Aufenthaltes im Spital hatte der Patient Anurie mit Ausnahme einer kleinen Menge blutigen Urins, gewonnen durch Katheterisieren am Tag seines Todes.

Sein Zustand verschlechtert sich durch progressive Urämie und Acidose und er starb im Kramp fzustand 11 Tage nach dem Auftreten der ersten Symptome.

LEVY (1960) erwähnt den Fall eines 36-jährigen Mannes, der in Stuporzustand ins Spital überliefert wurde mit einer Anamnese von 6-tägiger Oligurie, nach einer Periode von schwerem "Alkohol"-Genuß.

Er klagte über Kopfschmerzen und Druckempfindlichkeit in der Nierengegend beiderseits. Er blieb lethargisch und produzierte weniger als 20 ml Harn pro Tag. Er starb im Koma am 17. Tag der Oligurie.

Über den Fall eines 17-jährigen Studenten berichten FRIEDMAN und Mitarb. (1962), der aus Verwechslung zirka 120 ml eines Frostschutzmittels trank.

Erst nach einigen Stunden klagte er über Mattigkeit, Kopfschmerzen, verschwommenes Sehen. Einige Stunden später traten Schwindelgefühl, Brechreiz und schweres Krankheitsgefühl auf. Es folgte zunehmende Verschlechterung und beiderseits Augenmuskellähmung, sowie äußerste Empfindlichkeit der Nierengegend.

Das Thorax-Röntgenbild zeigte Bronchopneumonie und Vergrößerung des linken Ventrikels.

Das Abdomen-Röntgenbild ergab verschwommene Nierenkonturen durch perirenales Ödem. Anurie und Urämie verschlechterten sich und trotz Therapie (Hämodialyse, Nierendekapsulation) starb der Patient 19 Tage nach der Vergiftung.

ac) N i c h t t ö d l i c h e Vergiftungen:

Nach ROSS (1956) überlebt nur eine kleine Zahl die Vergiftung. Das Überleben der Vergiftung ist möglich, wenn ausreichende Diurese auftritt (KAHN und BROTHNER, 1950).

K a s u i s t i k:

FRIEDMAN und Mitarb. (1962) erwähnen folgende zwei Fälle:

1. F a l l: Es handelt sich um einen 16-jährigen Studenten, der irrtümlich 1 Unze (zirka 30 g) eines Frostschutzmittels trank. Einige Stunden später klagte er über Schwindelgefühl, Koordinationsschwäche, Konfusion und Dysurie. Darauf folgten Brechreiz und wiederholtes Erbrechen bis zum Kollaps. Knappe Urinausscheidung, anhaltender Abdominalschmerz. 40 Stunden nach Einnahme des Giftes wurde im Spital folgender Befund erhoben: Temperatur 98,7⁰F (=36,4⁰C), Atemfrequenz 16, Puls 66/Minute. Blutdruck 130/75. Palpationsempfindlichkeit des rechten Oberbauches. Urin: spezifisches

Gewicht 1009, Eiweiß, Erythrozyten, Leukozyten und zahlreiche Kalziumoxalatkristalle im Sediment.
Rest-N 53 mg %.

Während der nächsten drei Tage hatte der Patient leichtes Fieber. Die beträchtliche Nierenschädigung hatte als Folge eine Erhöhung des Rest-N auf 88 mg% am 6. Tag des Spitalaufenthaltes. Die 24-stündige Harnmenge stieg von 370 ml am ersten Tag auf 2400 ml am 7. Tag. Die Leberfunktionsproben zeigten eine leichte Schädigung des Organs.

Der Patient wurde entlassen und seine spätere Genesung war ohne Besonderheiten.

2. Fall: Ein 17-jähriger Student nahm irrtümlich aus Verwechslung zirka 2 Unzen (zirka 60 g) eines Frostschutzmittels zu sich. Für mehrere Stunden war er beschwerdefrei. Dann aber fühlte er sich desorientiert, unfähig herumzugehen, und hatte Harninkontinenz.

Die Hauptbefunde führten zu der Diagnose einer Intoxikation des Zentralnervensystems.

Die Urinausscheidung betrug 210 ml, mit einem spezifischen Gewicht von 1005. Im Harnsediment Eiweiß, Erythrozyten, Leukozyten und zahlreiche Kalziumoxalatkristalle. Rest-N 80 mg %. Der EEG-Befund ergab diffuse, niederfrequente Wellenaktivität mit abnehmender Amplitude, ohne fokale Zeichen. Die Harnmenge blieb hoch und der Rest-N fiel auf 44 mg % am 8. Tag des Spitalaufenthaltes.

Um diese Zeit ergab eine Nierenbiopsie: "Gewebsarchitektur normal. Leichtes interstitielles Ödem, stellen-

weise Infiltrationen hauptsächlich von neutrophilen Zellen. Zahlreiche, große, doppelbrechende Kristalle von Kalziumoxalat in den Nierentubuli. Tubuli dilatiert, aber keine Degeneration des Epithels, Glomeruli zeigen nur mäßiges Vorspringen der Epithelzellen".

Nach 9 Tagen stationärer Behandlung wurde der Patient in gutem Zustand entlassen.

In den nächsten 10 Tagen verschwanden alle seine pathologischen Befunde.

WEDEMEYER (1952) berichtet über den seltenen Vergiftungsfall eines 2 1/2-jährigen Kindes nach rektaler Applikation eines Glyzerinersatzstoffes, welcher zu 66 % aus reinem Äthylenglykol bestand. Die aufgenommene Menge von reinem Äthylenglykol ungefähr 15 g, wenn man es aus der verabreichten Menge von zirka 20-25 ml Flüssigkeit (1 Klistierbällchen) berechnet. 1/4 Stunde nach der Verabreichung traten die Erstsymptome auf: völlige Bewußtlosigkeit mit schrillum Aufschreien, klonische Krämpfe. Nach 5-tägiger Beobachtung im Spital wurde das Kind geheilt entlassen.

Beachtenswert in diesem Fall ist, daß keine Nierenschäden aufgetreten sind. Diese Beobachtung weicht von der Mehrzahl der klinischen und experimentellen Erfahrung ab.

Beim Kind wurde das Krankheitsbild von den Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems beherrscht. Außerdem fällt die kurze Latenzzeit zwischen Gifteinnahme und Auftreten der ersten Symptome auf.

Dieselbe Beobachtung machten auch KOPF und LOESER (1948) ebenfalls nach rektaler Applikation eines höheren Homologen des Äthylenglykol, des 1,4 Butandiol. Die Erstsymptome traten nach 10 bis 20 Minuten auf.

Die Verfasser führen dies auf die große resorbierende Fläche des Darmes zurück, die schnell erreicht wird. Außerdem umgeht die Giftmenge, die vom unteren Teil des Rektums resorbiert wird, den Leberkreislauf und dadurch die primäre Entgiftung.

Über einen Fall mit ausgesprochener Hirn- und Nierensymptomatik schreiben HAGSTAM und Mitarb. (1965):

Ein 10-jähriges Kind trank beim Spielen in einer Garage 100 bis 150 ml einer klaren, farblosen Flüssigkeit aus einer "Brandy"-Flasche. Einige Stunden später klagte das Kind über Kopfschmerzen. Es wurde schläfrig, aber wachte nach 4 Stunden auf und zeigte Vergiftungssymptome, wie ataktischen Gang, Koordinationsschwäche, Bewußtseinstörung. So wurde das Kind in die Klinik überwiesen. Während des Transportes, der zirka eine Stunde dauerte, bekam es generalisierte Krämpfe und wurde bewußtlos.

Da die Krämpfe sich auch später im Spital wiederholten, wurden dem Kind i.v. Kalziumglukonat und Glukose verabreicht. Das Blutbild zeigte eine gewisse Eindickung (Erythrozyten $5.900.000/\text{mm}^3$, Hämatokrit 47 %) und starke Leukozytose (36000 Leukozyten/ mm^3). Die Elektrolytwerte des Serums lagen in normalem Bereich. Blutharnstoff $17 \text{ mg } \%$ (normal $13,8-39,8 \text{ mg } \%$). Die Harnuntersuchung ergab Proteinurie, Mikrohämaturie und zahlreiche Kalziumoxalatkristalle. Der Liquor war klar, ohne pathologische Bestandteile und Werte.

Zu diesem Zeitpunkt war die Diagnose noch unklar. Erst nach der chemischen Analyse des Flascheninhaltes wußte man, daß die getrunkene Flüssigkeit eine wässrige Äthylenglykollösung war. Die Konzentration ist nicht angegeben.

Trotz Verabreichung von 1,5 l Flüssigkeit pro 24 Stunden blieb die ausgeschiedene Harnmenge niedrig bis minimal. Der Blutharnstoff stieg am 3. und 4. Behandlungstag auf 54 bzw. 89 mg/100 ml. Das Röntgenbild des Thorax zeigte Lungenödem und auf dem Röntgenbild des Abdomens stellte sich die Niere vergrößert dar. Leichtes Ödem des Gesichtes und der aufliegenden Körperstellen. Das EEG ergab ein abnormes Muster über beide Hemisphären mit generalisiertem Auftreten von langsamen Wellen. Die Augenuntersuchung ergab eine Herabsetzung des Visus und leichtes Ödem der Retina beiderseits, bilaterale Mydriasis und Akkomodationsschwäche. Diese Symptome wurden in Bezug mit der Schädigung des Zentralnervensystems gebracht.

Um die Niereninsuffizienz zu beseitigen wurde am 4., 7. und 9. Behandlungstag das Kind an die "künstliche Niere" angeschlossen. Der Rest-N fiel von 168, 224 und 222 mg/100 ml auf 94, 132 und 97 mg/100 ml an den entsprechenden Tagen. In den nächsten Tagen wurde durch Erhöhung der Harnausscheidung der Zustand des Patienten gebessert und 28 Tage nach der Vergiftung normalisierten sich die pathologischen Befunde.

KAHN und BROTHNER (1950) erwähnen den Fall eines 19-jährigen Soldaten, ^{der} 240 ml eines Frostschutzmit-

tels verkonsumierte. Die chemische Analyse der Flüssigkeit ergab 97,6 % Äthylenglykol, 3 % Wasser, Spuren von Methylalkohol, 0,4 % koagulierte organische Substanzen und Farbstoffe. (Summe 101 % !)

3 Stunden später wurde er in das Krankenhaus aufgenommen unter den Zeichen einer akuten Vergiftung. Er bewegte sich und sprach euphorisch, war aggressiv, zeigte starken Rededrang und ataktische Bewegungen.

Am nächsten Tag entwickelte sich eine leichte Dyspnoe. Man verabreichte ihm Sauerstoff, Analeptika und prophylaktisch Penicillin. In den nächsten Tagen entwickelte sich immer mehr eine Niereninsuffizienz mit pathologischem Urinbefund (Eiweiß und Zylinder), Erhöhung des Blutdrucks (170/100) und Konstriktion der Fundusarterien. Außerdem Erbrechen, Anorexie, Schwäche, Kopfschmerzen, Nasenbluten, Palpationsschmerz der Nierengegend. Erhöhung des Rest-N auf 158 mg %. Urinmenge 2500 ml/24 Stunden bei einer Flüssigkeitszufuhr von 3080 ml pro Tag.

Der Patient wurde auf Nierendiät eingestellt, nahm per os Kalzium-Karbonat und viel Flüssigkeit um die Diurese zu fördern. Erst nach einem Monat normalisierten sich die pathologischen Befunde und der Patient war wieder gesund.

JOLY und Mitarb. (1967) schreiben über die Vergiftung eines 6-jährigen Kindes:

Am 8. Dezember 1966 gegen Mittag stürzte das Kind vom Stuhl herunter. Am Nachmittag wurde das Kind unruhig, klagte über Bauch- und Kopfschmerzen, sein Gang wurde unsicher. Um Mitternacht wurde die Atmung

tief und geräuschvoll, das Kind verfiel in Koma und wurde so gegen drei Uhr früh ins Spital gebracht. Bei der Aufnahme bestand tiefes Koma. Extremitäten- und Kornealreflexe fehlten, die Atmung war frequent. Im Blutbild 4,900 Millionen Erythrozyten, 29 000 Leukozyten. Der Harn war trüb und blutig. Im Blut 0,62g Harnstoff, 2,20 g Zucker, Alkalireserve 7,1 mEq ‰, Temperatur 36,4°C.

Am nächsten Tag verschlechtert sich der Zustand. Da Apnoe eintrat, wurde das Kind intubiert und künstlich beatmet. Außerdem beobachtete man Zuckungen der linken Gesichtshälfte und generalisierte Krämpfe. Die Untersuchung der Augenfundi ergab gestaute, vorspringende Papilla mit verschwommenen Rand, die Venen gestaut und dilatiert. Das EEG zeigte diffuse, große, langsame Wellen. Durch Katheterisieren gewann man 35 ml Harn mit pH 5, spezifischem Gewicht 1009, Albumin, Blut und Zucker, pH des Blutes 6,77, Hämatokrit 50 % (Bluteindickung). Im Harn fand man Kalziumoxalatkristalle.

Nach Befragen der Eltern erfuhr man, daß das Kind am Morgen des 8. Dezember, Gefrierschutzmittel zu sich genommen hatte. Nach der chemischen Untersuchung der Flüssigkeit bestand sie zu 95 % aus Äthylenglykol.

Durch Bikarbonat-Infusionen besserte sich die Acidose und das Blut-pH stieg auf 7,12. Das Kind war bewußtlos, hatte Krämpfe. Die Temperatur betrug 40°C. Die Diurese war spärlich. Zweimal ließ das Kind 20 ml Harnes mit einem pH 5.

Am nächsten Tag wurde die peritoneale Dialyse vorgenommen und gleichzeitig Äthylalkohol i.v. verabreicht.

Äthanol verhindert die Bildung von Oxalsäure und die Ausfällung der Oxalatkristalle in den Zellen. 12 Tage nach der Gifteinnahme normalisierten sich die pathologischen Befunde.

b) A n a t o m i s c h - p a t h o l o g i s c h e
V e r ä n d e r u n g e n
(makro- und mikroskopisch)

Die häufigsten pathologisch-anatomischen Veränderungen in den drei Stadien der Äthylenglykolvergiftung werden von BERMAN und Mitarb. (1957) wie folgt skizziert:

1. Stadium: Die Wirkung des Giftes manifestiert sich hauptsächlich im Zentralnervensystem.

Die mikroskopische Untersuchung des Gehirns ergibt: Parenchymatöses Ödem, Erweiterung der Kapillaren und Blutungen, sowie Chromatolyse der B e t z' schen und P u r k i n j e' schen Zellen, mit perivaskulärer und meningealer Auflagerung von Kalziumoxalat-Kristallen. Die Niere zeigt in diesem Stadium nur Kalziumoxalat-Kristalle in den Lichtungen der Tubuli.

2. Stadium: mit kardiopulmonalen Symptomen: Bei der Sektion sieht die Lunge ödematös aus. Außerdem findet man Zeichen einer frischen Bronchopneumonie und Kalziumoxalatablagerungen. Das Herz zeigt petechiale Blutungen und Muskeldilatation.

3. Stadium mit Nierensymptomatik:

Die mikroskopischen Veränderungen der Nieren sind: Oxalatablagerungen mit normalem oder leicht verändertem Epithel, was von der Zeitspanne zwischen Einnahme des Giftes und Tod abhängig ist.

Ausführlich betrachtet findet man folgende Befunde:

K a l z i u m o x a l a t k r i s t a l l e: Der signifikanteste Befund bei der Äthylenglykolvergiftung ist das Auftreten von großen, doppelbrechenden Kalziumoxalatkristallen in den Nieren und kleineren in anderen Geweben (SMITH, 1951).

Tatsächlich sind die parenchymalen Ablagerungen dieser Kristalle so charakteristisch, daß die Äthylenglykolvergiftungen post mortem allein durch den Nierenbefund diagnostiziert wurden (BERMAN und Mitarb. 1957).

PETRI (1930) sagt, daß solche Kristalle im Gewebe für Jahre bestehen bleiben, und deshalb ein stabiler Beweis für die Vergiftungen sind, die zu ihrer Bildung führen. Die genaue Lokalisation dieser Kristalle wird bei den pathologischen Veränderungen der einzelnen Organe eingehend beschrieben.

N i e r e n: In Fällen wo der Tod innerhalb zwei Tagen kommt, sind die Nierenveränderungen minimal, bis auf die Ablagerung von Oxalatkristallen (PONS und CUSTER, 1946).

Große, doppelbrechende Kristalle im Lumen und Zytoplasma der Zellen des proximalen Tubulus und in ei-

nem kleineren Ausmaß im distalen Tubulus und in den Sammelröhrchen. Leichtes, interstitielles Ödem (FRIEDMAN und Mitarb., 1962; SMITH, 1951). Stauung der Kapillaren des Glomerulus (KAHN und BROTHNER, 1950). Petechiale Blutungen subkapsulär, kleine Blutungen im Nierenbecken. Erweiterung der Glomeruli und ihrer Kapillaren, was durch eine Stase zu erklären wäre. Keine Proliferation des Epithels oder Endothels (HAGEMANN und CHIFFELLE, 1948).

In den subakuten Fällen werden die Nieren als "geschwollen" beschrieben mit einem Gewicht von zirka 300 g (FRIEDMAN und Mitarb., 1962; LEVY, 1960; SMITH, 1951). In diesen Fällen gehen die mikroskopischen Veränderungen weiter, als eine reine Ablagerung von Oxalatkristallen im Tubuluslumen und deren Epithelien.

Hydropische Degeneration der Zellen des proximalen Tubulus mit Pyknose oder totalem Untergang der meisten Kerne. Dilatation der distalen Tubuli mit Kernpyknose ihrer Epithelien. Die Glomeruli fallen durch ihre große Zellzahl und Verdichtung der Basalmembran auf (FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

Generalisiertes, interstitielles Ödem mit stellenweiser Ansammlung von Lymphozyten. Viele Kristalle sind von polynuklearen Zellen, "Fremdkörperzellen" umgeben. Intranuklear liegende Kristalle, kommen auch in den Zellen der Glomeruli vor (SMITH, 1951).

In den Kanälchenlichtungen sind neben den Kristallen oft hyaline Zylinder und amorphe Massen mit Verkalkungserscheinungen abgelagert. Mit Sudan-III-Färbung geringe, feintröpfige Verfettung des Kanälchenepithels (BOLTZ und Mitarb., 1962).

Zentralnervensystem: Die Symptome von seiten des Zentralnervensystems, die als erste erscheinen, haben anatomische Korrelate, die nur bezüglich der Ablagerung von Oxalatkristallen im Gewebe spezifisch für die Äthylenglykolvergiftung sind.

Die anderen pathologisch-anatomischen Veränderungen sind nicht spezifisch und können auch bei Anoxie, Urämie, Hypoglykämie beobachtet werden (FRIEDMAN und Mitarb., 1962). Diese Kristalle findet man um die Blutgefäße des Gehirns, in ihren Wänden (SMITH, 1951; PONS und CUSTER, 1946), in kleinen Kapillaren (HAGEMANN und CHIFFELLE, 1948), in den Meningen und Plexus chorioidei (FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

Andere Veränderungen, die von den Autoren erwähnt worden sind: Hirnödem, Hyperämie, Erweiterung der Gefäße und der perivaskulären Räume (BOLTZ und Mitarb., 1962).

Petechiale Blutungen der Hirnoberfläche und der weissen Substanz (HAGEMANN und CHIFFELLE, 1948). Ödem der Leptomeningen und Stauung der oberflächlichen Gefäße (KAHN und BROTHNER, 1950). Perivaskuläre Infiltrate von Lymphozyten, Prominenz der Tonsillae cerebelli, gefleckt aussehende Schnittfläche des Basalgangliengraus (SMITH, 1951).

Vermehrung der Astrozyten in der Cortex, sowie auch in den Kernen des Thalamus und Globus pallidus, in der Ventrikelsubstanz und in der grauen Substanz von Brücke und Hirnstamm. Untergang der P u r k i n j e'schen Zellen des Cerebellum (FRIEDMAN und Mitarb., 1962), Chromatolyse und Verlust der Kerne der

B e t z' schen Zellen in der Cortex Cerebri (PONS und CUSTER, 1946).

H e r z m u s k e l: In subakuten Fällen Dilatation und Hypertrophie des Herzmuskels (ROSS, 1956; BOLTZ und Mitarb., 1962). HAGEMANN und CHIFFELLE (1948) beschreiben Austritt von Erythrozyten unter das Epikard und verstreut zwischen den Muskelfibrillen. Dilatation der Gefäße und hyaline Degeneration der Kapillärwände. Stellenweise degenerative Veränderungen der Myokardfibrillen, begleitet von interstitiellem Ödem, Schwellung der Fibrillen und Verlust der Querstreifung. Eine Fettfärbung (Sudan II) zeigte diffuse, feine Verfettung der Muskelfibrillen. Große Blutungen am Epikard, wie Hämatome, hauptsächlich entlang der Koronargefäße und ihrer Äste, sowie auch über den Aurikulae. Blutung an der Wand der Vena cava superior, nahe dem Herzen, sowie in der Adventitia der Aorta ascendens. Trübe Schwellung des Myokards (KAHN und BROTHNER, 1950).

L u n g e: Beträchtliche Stauung und Ödem, geronnenes Eiweiß in den Alveolen, subakute Bronchitis (SMITH, 1951), bilateraler Hydrothorax (KAHN und BROTHNER, 1950). Interstitielle Pneumonie, hämorrhagische Bronchopneumonie, zum Teil organisierte Emboli in kleinen Pulmonalarterien (FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

Erweiterung der Alveolen, Emphysem. Kapillärstauung verschiedenen Grades, hauptsächlich in den aufliegenden Teilen der Lunge. In allen Lappen viele Alveolen mit Blut gefüllt. Blutungen im Parenchym und subpleural (HAGEMANN und CHIFFELLE, 1948).

L e b e r: Doppelbrechende Kristalle im Parenchym und Interstitium (FRIEDMAN und Mitarb., 1962), sowie auch intranuklear gelegen (SMITH, 1951). Stauung, trübe Schwellung und Dissoziation der Zellbalcken. Zum Teil zweikernige Leberepithelien mit bräunlicher Pigmentation und geringer sudanophilen Bestäubung. In den Portalfeldern oft Rundzellinfiltrationen. Die Zellkerne zeigen Pyknose und Hyperchromasie (BOLTZ und Mitarb., 1962). Vakuolisierung und Nekrose der Zellen im Läppchenzentrum (ROSS, 1956), sowie fettige Degeneration (FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

P a n k r e a s: SMITH (1951) beschreibt eine subakute, umschriebene Pankreatitis und ROSS (1956) eine subakute Blutung in der Region des Pankreaskopfes. Verstreute Areale mit Degenerationszeichen (KAHN und BROTHNER, 1950).

M i l l z: Verstreute Foci mit der Struktur von fibrösen Granulomen, mit hyalinisierten Gefäßen in ihrer Mitte (KAHN und BROTHNER, 1950). Fokale Blutungen und diffuse Stauung (HAGEMANN und CHIFFELLE, 1948).

D i a p h r a g m a: In den Fällen von SMITH (1951) ist eine interstitielle, entzündliche Reaktion des Zwerchfells erwähnt.

M a g e n d a r m t r a k t: Die Schleimhaut des Ösophagus rauchgrau mit punktförmigen Stellen von Epithellessionen und kleinen Hämorrhagien. Stauung und kleine Schleimhautblutungen des Magens und Dünndarmes mit Dilation der Kapillaren (HAGEMANN

und CHIFFELLE, 1948), Leukozytäre Infiltration der muskularis propria und muskularis mukosa des Magens (SMITH, 1951).

S k e l e t t m u s k u l a t u r: Interstitielle und parenchymatöse Myositis (FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

N e b e n n i e r e n: In der Rinde kleine Foci mit Hyperplasie und pseudoazinärer Transformation (FRIEDMAN und Mitarb., 1962). Stauung und Prominenz der perikapsulären Gefäße (KAHN und BROTHNER, 1950).

Der Sektionsbefund in den Fällen von HAGEMANN und CHIFFELLE (1948) betont K a p i l l a r s c h ä d i g u n g und als Folge multiple Blutungen (Pleura, Lunge, Herzmuskel, Perikard, Niere, Gehirn).

I n t e r s t i t i e l l e s Ödem im ganzen Körper sowie A s c i t e s und P l e u r a e r g u ß werden in allen Fällen von SMITH (1951) beschrieben. Derselbe Verfasser erwähnt i n t r a n u k l e a r liegende, doppelbrechende Kristalle in folgenden Organen:

M i l z: In den Splenozyten und Fibroblasten.

L u n g e: In interstitiellen Fibroblasten.

P a n k r e a s: In den Epithelzellen und interstitiellen Fibroblasten.

L y m p h k n o t e n: In den Lymphozyten.

P r o s t a t a: In den Epithelien.

T e s t i s: In den Fibroblasten des Interstitiums.

N e b e n n i e r e: In den Zellen der Rinde.

c)

L a b o r - B e f u n d e :

Das B l u t b i l d zeigt in allen Fällen eine ganz charakteristische L e u k o z y t o s e mit Werten bis zu 32000 und 37000 Leukozyten/mm³ (HAGEMANN und CHIFFELLE, 1948), wahrscheinlich als Folge der toxischen Wirkung des Äthylenglykols auf die blutbildenden Organe (TROISI, 1950).

Außerdem findet man eine B l u t e i n d i c k u n g mit erhöhter Erythrozytenzahl und erhöhtem Hämatokrit (JOLY und Mitarb., 1967; HAGSTAM und Mitarb., 1965). Das ist wahrscheinlich als Folge der allgemeinen Wasserhaushaltsstörung (Wasserverarmung des Blutes), die durch die Giftwirkung des Äthylenglykols verursacht wird, zu erklären (BORNMANN, 1954/55), (siehe auch Seite 121).

In dem von GIROMINI und Mitarb. (1964) untersuchten Fall einer akuten Vergiftung (Tod nach 14 Stunden), wird intra vitam das Blut auf Äthylenglykol nach der Methode von HARGER und FORNEY (Seite 176) untersucht und die Reaktion als "stark positiv" bezeichnet.

L i q u o r: Druckerhöhung, sowie auch Erhöhung des Protein und der Zellzahl (ROSS, 1956). Er kann klar oder bluttingiert sein (PONS und CUSTER, 1946).

Die gestörte N i e r e n f u n k t i o n äußert sich in der fortschreitenden O l i g u r i e und der gleichzeitig vorhandenen I s o s t h e n u r i e. So betrug z.B. in dem von ROSS (1956) beschriebenen Fall die 24-stündige Harnmenge noch 150,6 und 120-130 ml mit einem entsprechenden spezifischen Gewicht

des Urins von 1012, 1010 und 1010.

Mit der gestörten Nierenfunktion hängen zusammen die Erhöhung des R e s t - N im Blut. So waren z.B. die Rest-N-Werte, in einem von FRIEDMAN und Mitarb. (1962) beschriebenen Fall, im Laufe des 17-tägigen Spitalaufenthaltes: 147, 305, 198, 456, 235 mg %.

Als Folge der Urämie sowie auch der Anhäufung der sauren Stoffwechselprodukte des Äthylenglykols (Glyoxalsäure, Oxalsäure usw.) ist die in allen Fällen erwähnte A c i d o s e, die ihren Ausdruck in der Verschiebung des pH des Blutes zur sauren Seite hin (Blut-pH 6,58 in einem Fall von FRIEDMAN und Mitarb. 1962; 6,75 bzw. 6,668 in dem Fall von GIROMINI und Mitarb., 1964), und in der Abnahme des CO₂-Bindungsvermögens des Blutes finden (CO₂-Bindungsvermögen 5 Vol.% bis 7,5 Vol.% im Falle von HAGEMANN und CHIFFELLE, 1948; normal: 50-65 Vol.%). Diese Acidose führt zu den klinischen Symptomen der Tachypnoe und der Kussmaul'schen Atmung.

Die P r o t e i n u r i e erscheint frühzeitig, wenn die Veränderungen der Nieren vielleicht erst in Kristallablagerungen besteht. Die erhöhte Zellzahl der Glomerulusschlinge, die Prominenz der Epithelien, die Verdickung der Basalmembran und die granulären Auflagerungen auf die B o w m a n' sche Kapsel stehen in Zusammenhang mit der Proteinurie (FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

Die H ä m a t u r i e variiert zwischen Mikrohämaturie (HAGEMANN und CHIFFELLE, 1948), bis zum blut-

tingierten Harn (FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

Kalziumoxalatkristalle im Harnsediment werden in vielen, aber nicht in allen Fällen erwähnt. So enthielt z.B. in fünf der zehn von PONS und CUSTER (1946) beschriebenen Fälle der Harn Oxalatkristalle. ROSS (1956) wieder erwähnt als Befund des Harnsediments: Zylinder, Leukozyten, Erythrozyten, aber keine Kristalle. Allerdings handelte es sich in diesem Fall um eine subakute Vergiftung, und wie ROSS sagt, haben die Kristalle, wenn der Tod verzögert wird, die Tendenz zu verschwinden. HAGEMANN und CHIFFELLE (1948) erwähnen im Harnsediment "hippursäureähnliche Kristalle, die wahrscheinlich Kalziumoxalat sind".

Intravitale Untersuchung des Harnes auf Äthylenglykol und Oxalsäure bei einem akuten Vergiftungsfall (Tod innerhalb 24 Stunden) ergaben "Oxalurie 70 mg/l, Äthylenglykol +++" (GIRO-MINI und Mitarb., 1964). Das Äthylenglykol wurde nach der Methode von HARGER und FORNEY (Seite 176) bestimmt; über die Bestimmungsmethode der Oxalsäure werden keine Angaben gemacht. Auch JOLY und Mitarb. (1967) finden im Fall eines 6-jährigen Kindes, welches die Vergiftung überlebte, einen Tag nach der Gifteinnahme in 135 ml Harn 35 mg Oxalsäure.

Hyperglykämie: In einem von PONS und CUSTER (1946) beschriebenen Fall trat bemerkenswerte Hyperglykämie mit Blutzuckerwerten von 240 bis 400 mg% trotz Insulingabe auf. Dies erklären die Verfasser entweder durch eine Mobilisation von

Glykogen als Folge der Leberschädigung, die in dem Fall bestand, oder dadurch, daß Glykol oder manche intermediäre Stoffwechselprodukte als reduzierende Substanzen die Zuckerteste beeinflussen. Blutzuckerwerte von 220-335 mg% erwähnen auch BOLTZ und Mitarb. (1962), sowie auch JOLY und Mitarb. (1967) mit 220 mg%.

d) Äthylenglykol - Gehalt verschiedener
Organe und Körperflüssig-
keiten nach Äthylenglykol-Vergiftungen:

BOLTZ und Mitarb. (1962) tödliche und subakute Vergiftung: 36 Stunden nach dem Tod wurde die Sektion vorgenommen und anschließend der Äthylenglykolgehalt der Organe bestimmt. Das Äthylenglykol wurde nach Enteiweißung mit Perjodsäure oxydiert, wobei Formaldehyd entsteht. Dieses wird mittels Farbreaktionen nachgewiesen.

Die ermittelten Werte:

Harn:	10 mg%
Blut:	21 mg%
Gehirn:	25 mg%
Leber:	200 mg%
Niere:	430 mg%

Daraus ist zu ersehen, daß sich die bedeutendste Konzentration in der Niere befand, was gleichzeitig das klinische Bild der schweren Nierenschädigung bei der subakuten Vergiftung erklärt. Der Harn enthält ver-

hältnismäßig sehr wenig Äthylenglykol. Das ist wieder, wie die Verfasser meinen, auf die Schädigung der Nieren zurückzuführen, denn es wird zwar das Äthylenglykol zur Ausscheidung angeboten, das geschädigte Organ aber ist nicht im Stande es zu eliminieren.

HAGEMANN und CHIFFELLE (1948): Drei Fälle tödlicher, akuter Vergiftung:

Ä t h y l e n g l y k o l - Gehalt in Gewebe und Urin
(mg%)

	1. Fall	2. Fall	3. Fall
Gehirn	500	450	400
Leber	133	100	662
Niere	410	440	500
Harn	1650	1000	1000

Kontrollgewebe der entsprechenden Organe war negativ bei der Untersuchung auf Äthylenglykol.

In diesen akuten Fällen, wo der Tod innerhalb von 12, 17 und 26 Stunden eingetreten ist, fand sich die bedeutendste Menge im Harn, da die Nierenschädigung noch nicht so ausgeprägt ist, und das Gift weitgehend ausgeschieden werden kann.

Beträchtliche Mengen fanden sich auch im Gehirn, welche Tatsache wieder die Frühsymptomatik der Vergiftung von seiten des Zentralnervensystems bestätigt.

Außerdem fand man im Harn kleine Mengen von F o r -
m a l d e y d, vermutlich ein Oxydationsprodukt des
Äthylenglykols in folgenden Mengen:

1. Fall: 4,0 mg%
2. Fall: 5,2 mg%
3. Fall: 4,4 mg%

In Urinproben von Kontrollpersonen konnte bei der
Untersuchung kein Formaldehyd festgestellt werden.

Das Äthylenglykol wurde mit folgender M e t h o d e
bestimmt:

1. Im G e w e b e (Hirn, Leber, Niere):

25 g des Gewebes wird fein geschnitten und in einem
500 ml großen Destillator gebracht. Dazu gibt man
20-25 ml destilliertes Wasser und destilliert ab,
bis 50 ml vom Destillat erhalten sind. Der Rest wird
zentrifugiert und das Totalvolumen gemessen und auf
50 ml abgestimmt. Zu 16 ml der überstehenden Flüs-
sigkeit werden 2 ml einer $2/3$ N H_2SO_4 -Lösung und
2 ml einer 10 %igen Natriumwolframat-Lösung gegeben.
Zu 5 ml des Filtrates gibt man 2 ml 2 %iges Kaliumper-
manganat und 0,6 ml konzentrierte H_2SO_4 . Man läßt
5 Minuten stehen und gibt dann 0,5 ml 10 %iger Oxal-
säure und 0,6 ml konzentrierte H_2SO_4 zu und läßt
15 Minuten stehen. Dann vergleicht man kolorime-
trisch mit Standard-Lösungen, die man gleichzeitig
hergestellt hat.

2. Im U r i n:

Der Harn wird in gleicher Weise auf Äthylenglykol

untersucht. 1 ml Harn und 4 ml destilliertes Wasser werden an Stelle von 5 ml Filtrat der Gewebeanalyse verwendet.

Der F o r m a l d e y d im Harn wird bestimmt, indem man zu 1 ml Harn und 3 ml destilliertem Wasser 1 ml Schiff'sches Reagens gibt. Die dabei entstehende rötliche Farbe wird mit gleichzeitig hergestellten Vergleichslösungen verglichen.

HJELT und Mitarb. (1958), die den Leichenharn in zwei akuten, tödlichen Vergiftungsfällen (Tod in 12 Stunden) papierchromatographisch auf Äthylenglykol untersuchten, fanden einen positiven Befund als "Fleckchen an der Stelle des Äthylenglykol".

HARGER und FORNEY (1959) bestimmen das Äthylenglykol im Leichenmaterial bei sechs verschiedenen Vergiftungsfällen. Die Patienten im 1. und 2. Fall tranken eine orangegefärbte Flüssigkeit, die ein Altwarenhändler als "Aprikosen-Brandy" verkaufte. Die chemische Analyse der Flüssigkeit ergab 32 % Äthylenglykol in Wasser gelöst. Der erste Patient starb innerhalb von 6 Stunden, der zweite nach zwei Tagen, daher der unterschiedliche Gehalt an Äthylenglykol der Gewebe (siehe folgende Tabelle). Im zweiten Fall ergab die Sektion die typischen Oxalatkristalle in der Niere, die beim ersten Fall (sehr kurze Überlebenszeit) fehlten.

Die Patienten im 3. und 4. Fall waren ein Ehepaar die eine Flüssigkeit "Apfel-Most" genannt, konsumiert hatten. Es war eine 30%ige, wässrige Äthylenglykollösung, ein Autogefrierschutzmittel.

In dem 5. und 6. Fall konnten die Veriasser nicht die Herkunft des Äthylenglykol ausfindig machen. Es handelte sich dabei um kleine Kinder mit dem anfänglichen Verdacht einer Nahrungsmittel-Vergiftung.

Die Erfassung des Äthylenglykol erfolgte über die Oxydation mit Perjodsäure. Das entstandene Formaldehyd wurde kolorimetrisch nach Gabe eines modifizierten Schiff'schen Reagens bestimmt.

Die Ergebnisse stehen in folgender Tabelle:

Fall:	Datum	Name	Überlebenszeit	Material	Äthylenglykol mg %
1	28.9.43	K.H.	6 Stunden	Blut Magen+Inhalt Leber	423 569 812
2	28.9.43	R.N.	2 Tage	Blut Magen Leber	Spuren Spuren Spuren
3	28.3.57	E.H.	tot gefunden	Blut Harn Mageninhalt Leber Niere Gehirn	384 1080 616 704 583 390
4.	28.3.57	V.H.	36 Stunden	Blut	24
5.	21.4.57	D.S.	8 1/2 Stdn.	Magen Gewebemischung	412 244
6.	21.4.57	J.S.	2 Stunden	Mageninhalt	311

Bei einem Versuch wurde Leichenmaterial im Kühlschrank 12 Tage aufbewahrt und ein Abfall der Äthylenglykolwerte im Blut von 384 mg% auf 70 mg%, in der Leber und Niere von 704 und 583 auf Null mg% gefunden.

Die Verfasser schreiben, daß dieses Phänomen weiter erforscht werden muß.

Durch Anwendung der von HARGER und FORNEY (1959) angegebenen Methode bestimmen auch GIROMINI und M₁tarb. (1964) den Äthylenglykolgehalt im Leichenmaterial eines Vergifteten, der 14 Stunden nach der Gifteinnahme starb. Sie geben folgende Werte an:

Organ	untersuchte Menge	Äthylenglykolgehalt (mg)
Blut	100 ml	102
Harn	100 ml	168
Niere	100 g	32,95
Milz	100 g	16,2

Die chemische Analyse des Mageninhaltes, sowie des Gehirn-, Leber- und Nierengewebes in beiden von KAHN und BROTHNER (1950) untersuchten Fällen (Tod am 1. bzw. 2. Tag) ergab Spuren von Äthylenglykol. Die Bestimmungsmethode ist nicht angegeben.

TAMMINEN und ALHA (1966) untersuchten in zehn tödlichen Vergiftungsfällen den Äthylenglykolgehalt des Urins und in manchen Fällen auch des Blutes mit einer direkten gaschromatographischen Methode, um vermutete Vergiftungsfälle nach Einnahme von technischen Alkoholen in 6 Fällen und von Gefrierschutzmitteln in 4 Fällen aufzuklären.

Konnte das Äthylenglykol auf diese Weise nachgewiesen werden, wurden zur Sicherung des Befundes infrarotspektroskopische und dünnschichtchromatographische Methoden angewandt. Hierzu wurde der Harn zuerst mit Aceton, und nach Präzipitation und Verdunstung zum Trocknen mit Äther und Natriumsulphat behandelt. Das so gewonnene Material wurde durch Aluminiumoxyd-Kaliumkarbonatsäure chromatographiert, mit Äther als Elutionsmittel für die erste und Aceton für die zweite Fraktion. Die Aceton-Fraktion wurde durch Infrarot-Spektroskopie und Dünnschicht-Chromatographie weiter untersucht: Chloroform-Aceton-5 n NH. OH 10+80+10 als Laufmittel und Chromschwefelsäure zur Detektion.

Durch diese beiden Methoden wurde der Nachweis des Äthylenglykol mit der Gaschromatographie bestätigt:

In 9 von den 10 Fällen wurde im Harn gaschromatographisch Äthylenglykol nachgewiesen. Nur in einem Fall war das Resultat negativ. Bei diesem Patienten wurde die künstliche Niere angewandt; er starb trotzdem zwei Tage nach dem Genuß des Giftstoffes. Zusätzlich sei erwähnt, daß in allen diesen Fällen bei der Sektion Kalziumoxalatkristalle in den Nieren gefunden worden sind.

Die Ergebnisse sind in folgender Tabelle zusammen-
gefaßt:

Fall	C h e m i s c h e A n a l y s e				Histo-pathol. Untersuchungen Ca-Oxalat in Nieren
	Material	GS	IR	DSC	
1	Autopsie-Harn	+	+	+	+
2	Spital - Harn	Spuren			
	Autopsie-Harn	+	-	Spuren	+
3	Spital - Harn	+			+
4	Autopsie-Harn	+			+
5	Autopsie-Harn	*)			+
6	Autopsie-Harn	+	+	+	+
	Spital - Serum	+			
7	Autopsie-Harn	+	+	+	+
	Autopsie-Blut	+			
8	Autopsie-Harn	+			+
	Autopsie-Blut	+			
9	Autopsie-Blut	+ ?			+
10	Autopsie-Harn	+	+	+	+

: GS = Gaschromatographie

IR = Infrarotspektroskopie

DSC = Dünnschichtchromatographie

*) Anwendung der künstlichen Niere bei dem Patienten

e) Quantitative Bestimmung des K a l z i u m -
o x a l a t e s der Nieren bei
Ä t h y l e n g l y k o l - Vergiftungen :

Um weiteres Beweismaterial für die Diagnosesicherung der Äthylenglykolvergiftung zu erhalten, haben HANSSON und Mitarb. (1967) eine Methode zur Bestimmung des Kalziumoxalatgehaltes in der Niere entwickelt und zwar teils als Kalzium und teils als Oxalsäure.

Das Material (Niere) stammte aus gerichtsmedizinischen Sektionen und zwar zum Teil aus Äthylenglykolvergiftungsfällen und zum Teil aus Fällen mit unterschiedlichen Todesursachen, als Kontrollmaterial.

Die Oxalsäure wurde titrimetrisch mit Kaliumpermanganat bestimmt und das Kalzium durch Veraschung des Gewebes und komplexometrischen Titration.

Die Resultate ergaben, daß der Durchschnittswert des Kalziumgehaltes der Normalnieren 0,25 mg/Ig Gewebe war, während in den Vergiftungsfällen der entsprechende Wert 2,61 betrug.

Der Oxalsäuregehalt in den entsprechenden Gruppen war:

0,12 und 3,15 mg/ Ig Gewebe.

Ausführlich berichten darüber folgende Tabellen:

Menge von Kalzium und Oxalat

in den Nieren:

Nr.	mg Kalzium pro g Nierengewebe	mg $(\text{COOH})_2$ pro g Nierengewebe
-----	----------------------------------	--

A) Kontrollmaterial:

1	0,34	0,07
2	0,20	0,08
3	0,29	0,07
4	0,25	0,28
5	0,19	0,00
6	0,10	0,20
7	0,30	0,12
8	0,24	0,07
9	0,19	0,07
10	0,19	0,07
11	0,43	0,21
12	0,29	0,13
13	0,30	0,14
14	0,22	0,07
15	0,30	0,07
16	0,25	0,07
17	0,22	0,35
18	0,19	0,16
19	0,21	0,13
20	0,23	0,14
21	0,16	0,07
22	0,15	0,05

Nr.	mg Kalzium pro g Nierengewebe	mg $(\text{COOH})_2$ pro g Nierengewebe
23	0,19	0,11
24	0,07	0,05
25	0,11	0,09
26	0,32	0,11
27	0,14	0,08
<u>Mittelwert:</u>	0,25	0,12

B) Nieren von Äthylenglykol-Vergifteten

1	0,52	0,64
2	2,02	3,13
3	3,51	5,67
4	3,68	4,49
5	1,45	1,65
6	2,15	2,93
7	1,37	0,91
<u>Mittelwert:</u>	2,61	3,15

Die Verfasser haben weiter ihre Bestimmungsmethode den Fällen angepasst, in denen nur Paraffinblöcke als Untersuchungsmaterial zu Verfügung stehen.

Auch hier war ein Unterschied zwischen dem Kontrollmaterial und den Äthylenglykol-Vergiftungsfällen zu

sehen, aber nicht so ausgeprägt, wie bei den Bestimmungen am frischen Gewebe.

WIDMAN (1946) bestimmte in zwei tödlichen Äthylen-glykolvergiftungen (Tod in 48-60, bzw. 144 Stunden) den Oxalsäuregehalt der Nieren nach derselben Methode wie HANSSON (Titration mit Permanganat) und findet folgende Werte:

1. Fall: 5 mg Oxalsäure/100 g Nierengewebe
2. Fall: 0,7 mg Oxalsäure/100 g Nierengewebe.

f) O x a l s ä u r e - Gehalt des Harnes nach

Ä t h y l e n g l y k o l v e r g i f t u n g e n :

In zwei akuten, tödlichen Fällen (Tod nach 12 Stunden) untersuchten HJELT und Mitarb. (1956) den Oxalsäuregehalt des Leichenharnes nach ELSDON und STUBBS (1930 und stellten deutliche Erhöhung fest.

In der folgenden Tabelle stehen die Ergebnisse, sowie der Vergleich zu Kontrolluntersuchungen:

mg O x a l s ä u r e in 100 ml Harn						
Vergiftete		Kontrolle				
Fall 1	Fall 2	1	2	3	4	5
14,2	24,5	0,6	0,3	4,5	0,8	2,9

An dieser Stelle sei die von ELSDON und STUEBS (1930) für die Oxalsäurebestimmung, auch im Leichenmageninhalt, bevorzugte Methode beschrieben:

Wenn es sich um Mageninhalt handelt, wird eine wässrige Lösung des Materials mehrmals zentrifugiert und mit konzentrierter HCl-Lösung zirka zwei Stunden im Wasserbad erhitzt. Nachher wird es abfiltriert und erst mit Ammoniak alkalisch und mit Essigsäure sauer gemacht und anschließend die Oxalsäure ausgefällt und zwar mit CaCl_2 . Das Präzipitat wird bei 100°C getrocknet und als Kalziumoxalat abgewogen. Dann wird das Präzipitat in heisser, verdünnter H_2SO_4 -Lösung aufgelöst und mit N/10 Permanganat titriert. Die aus der Titration berechnete Oxalsäuremenge muß mit der beim Abwiegen gefundenen übereinstimmen.

In dem von GIROMINI und Mitarb. (1964) beschriebenen Fall einer Äthylenglykolvergiftung mit tödlichem Ausgang in 14 Stunden betrug der Oxalsäuregehalt des Leichenharnes 62,67 mg/Liter.

Die Bestimmungsmethode ist nicht angegeben.

g) Oxalsäuregehalt der Gewebe nach
Äthylenglykolvergiftung:

In zwei akuten Äthylenglykolvergiftungsfällen (Tod innerhalb der ersten zwei Tage) bestimmen KAHN und BROTHNER (1950) den Oxalsäuregehalt der Gewebe und

finden dabei folgende Werte:

1. Fall: 14,4 mg Oxalsäure in 90 g eines Gewebegemisches
2. Fall: 23,5 mg Oxalsäure in 90 g eines Gewebegemisches

Die Bestimmungsmethode ist nicht angegeben.

h) T h e r a p i e

Die Soforttherapie besteht in künstlichem E r b r e -
o h e n, wenn keines besteht, und anschließender
M a g e n s p ü l u n g mit 1:5000 Kaliumpermanganat-
Lösung (FRIEDMAN und Mitarb., 1962; BROWNING, 1965;
HAGGERTY, 1959).

LUDEWIG und LOHS (1968) empfehlen bei der Magenspülung
Zusatz von Aktivkohle und anschließend (nicht mehr nach
Eintritt von Resorptiverscheinungen) als Laxans Natrium-
sulfurikum (1 Eßlöffel auf 1 Liter lauwarmen Wassers).
Dieselben Verfasser, sowie HAGGERTY (1959) erwähnen
O₂-Beatmung gegen die Schädigung des Zentralnerven-
systems, vor allem dann, wenn noch Atemstörungen auf-
treten.

Kontrolle des E l e k t r o l y t- und W a s s e r-
Haushaltes durch Bestimmung der Harnmenge, des Rest-N,
Serumkalziums usw. und dessen Korrektur durch Infusions-
Therapie.

In bedrohlichen Zuständen P e r i t o n e a l - D i a -
l y s e oder H ä m o d i a l y s e (LUDEWIG und LOHS,

1968). Die gleiche Therapie bei Zeichen einer Niereninsuffizienz empfehlen auch andere Verfasser (MOESCHLIN, 1964; FRIEDMAN und Mitarb. 1962; LEVY, 1960; BROWNING, 1965; JOLY und Mitarb., 1967).

"Vor allem bei subakutem Verlauf ist Möglichkeit und Zeit für planvolle therapeutische Maßnahmen vorhanden, wobei unseres Erachtens die Indikation zur Anwendung der "k ü n s t l i c h e n N i e r e" gegeben ist, von der man nicht nur eine Entlastung des Organs, sondern auch eine Überbrückung der toxisch-cerebralen Symptome und die Verhinderung zusätzlicher urämischer Hirnschäden erwarten darf" (BOLTZ und Mitarb., 1962).

Über die erfolgreiche Anwendung der künstlichen Niere berichten auch HAGSTAM und Mitarb. (1965) in dem von ihnen beobachteten Fall einer Äthylenglykolvergiftung eines 10-jährigen Knaben, der 100-150 ml eines Frostschutzmittels zu sich nahm und eine schwere Schädigung des Gehirns und der Niere zeigte. Dreimal (am 4., 7. und 9. Behandlungstag) wurde eine Hämodialyse unternommen, und der Junge konnte so nach einer 28-tägigen Behandlung gerettet werden.

Die Verfasser meinen, daß, da die Mortalität solcher Vergiftungen groß ist und andere spezifische Behandlungsmethoden fehlen, man die Hämodialyse unbedingt in solchen Fällen anwenden müsse, wo die eingenommene Giftmenge sich der LD nähert, oder die verkonsumierte Äthylenglykolmenge nicht bekannt sei und schwere Vergiftungssymptome frühzeitig auftraten.

Zur Bekämpfung der A c i d o s e parenterale Zufuhr von Natriumkarbonat oder Laktat (BROWNING, 1965;

FRIEDMAN und Mitarb., 1962). LUDEWIG und LOHS (1968) empfehlen auch die perorale Gabe von Natriumkarbonat. Dieselben Verfasser warnen vor der Anwendung kaliumhaltiger Lösungen ohne Kontrolle, denn Kalium hemmt die Diurese, und erwähnen noch die K r e i s l a u f u n t e r s t ü t z u n g.

LEVY (1960) unterstützt nicht die Meinung, daß Kalzium oder Parathormon Erfolg bei der Behandlung haben könne, weil ihre Anwendung eine Hypokalzämie voraussetze, die im Gegensatz zu der Oxalsäurevergiftung kein frühes klinisches Symptom bei der Äthylenglykolvergiftung ist.

Dagegen empfiehlt MOESCHLIN (1964) in schweren Fällen wiederholte Gabe von 20 ml Kalzium-Glukonat (20 %) i.v. Außerdem empfiehlt derselbe Verfasser reichliche Flüssigkeitszufuhr zur Beschleunigung der Ausscheidung und Verdünnung der Konzentration des Äthylenglykol in den Nieren.

K o r t i k o i d e wirken der Schockneigung entgegen und reduzieren die Tendenz zu Gewebsreaktionen im Gehirn und den Nieren (HAGSTAM und Mitarb. 1965; FRIEDMAN und Mitarb., 1962).

Gaben von A n t i b i o t i k a, g a m m a - G l o b u l i n e n und a n a b o l e n Hormonen erwähnen HAGSTAM und Mitarb. (1965).

Bei Ateminsuffizienz empfehlen JOLY und Mitarb. (1967) I n t u b a t i o n und k ü n s t l i c h e Beatmung. Außerdem meinen sie, daß mit Erfolg Äthylalkohol verabreicht werden kann, da dadurch der Abbau des Äthylenglykols verzögert und die Bildung der giftigen

Oxalsäure und der anderen Stoffwechselprodukte verhindert werde. Der Äthylalkohol wird als eine 5 %ige Lösung in Glukose per Infusionem gegeben und zwar 10-15 ml pro Stunde bei Erwachsenen.

LUDEWIG und LOHS (1968) erwähnen die Nachbehandlung gefährdeter Organe.

FRIEDMAN und Mitarb. (1962) betonen, daß das Wichtigste die Prophylaxe ist, indem man die Gefahr und die Toxizität dieses Frostschutzmittels nicht unterschätzt und es in den Originalbehältern aufbewahrt.

Zu der Prophylaxe schreiben auch KAHN und BROTHNER (1950), daß Gefäße, die Äthylenglykol in reiner Form oder in Lösung enthalten, mit der Aufschrift "GIFT" versehen werden sollten..

i) Therapieerfolge im Tierversuch:

PETERSON und Mitarb. (1963) haben im Tierversuch gezeigt, daß Äthanol die tödliche Wirkung des Äthylenglykol reduziert, da es dessen enzymatische Oxydation und damit das Entstehen der stärker giftigen Stoffwechselzwischenprodukte verhindert, sowie seine Ausscheidung mit dem Urin erhöht.

Diese Wirkung beruht auf der Tatsache, daß beide Verbindungen, Äthanol und Äthylenglykol, durch dasselbe Ferment, A l k o h o l d e h y d r o g e n a s e in der Leber oxydiert werden wobei die Oxydation des

Äthylenglykols langsamer als die des Äthanol: verläuft. Es handelt sich um eine Art kompetitiven Antagonismus.

Die von GERSHOFF und ANDRUS (1962) durchgeführten Tierversuche ergaben, daß bei mehr chronischen Fällen von Äthylenglykolvergiftungen hohe Dosen von Vitamin B₆ (Pyridoxin) die Oxydation von Äthylenglykol und die Ablagerung von Oxalatkristallen verhindern.

Das Entstehen dieser Kristalle in den Nieren wird außerdem durch Magnesium verhindert, da Magnesium den Löslichkeitscharakter des Harnes für Oxalsäure ändert.

Im Tierversuch zeigte BORNMAN (1955), daß frühzeitige Flüssigkeitszufuhr die toxische Wirkung des Äthylenglykol aufheben bzw. abschwächen kann und in vielen Fällen sogar den Tod verhindern kann.

Außerdem läßt sich die Nierendekapsulation mit Erfolg in vielen Fällen anwenden und kann sogar den tödlichen Ausgang der Vergiftung verhindern, weil dadurch der toxische Effekt - Nierenquellung - in seiner deletären Wirkung verzögert oder eingeschränkt wird.

Am besten wird die Dekapsulation am 2. oder 3. Tag nach der Vergiftung ausgeführt, weil die Gefahr besteht, daß "bei der im Allgemeinen wohl notwendigen, zusätzlichen Applikation eines Narkosemittels durch das Zusammentreffen zweier fakultativ zentral lähmender Stoffe, der "Narkosetod" eintritt".

BORNMAN meint, daß diese Versuche gleichzeitig eine

Grundlage für die rationelle Therapie der Äthylenglykolvergiftung beim Menschen schaffe.

3) C h r o n i s c h e V e r g i f t u n g e n:

TROISI (1950) findet bei einem Überblick vor allem der neueren Literatur, mehrere Vergiftungsfälle nach oraler Aufnahme von Äthylenglykol und nach längerer Inhalation von Dämpfen anderer Glykole. Toxische Erscheinungen nach Einatmen von Äthylenglykoldämpfen wurden bis jetzt nicht erwähnt.

Auch die Literatur der späteren Jahre gibt uns keine solchen Veröffentlichungen.

TROISI beschreibt seine eigenen Beobachtungen über eine chronische Vergiftung mit Äthylenglykoldämpfen, die hier wiedergegeben sind:

Es handelte sich dabei um eine gewerbliche Vergiftung von 38 Frauen, die in einer Fabrik arbeiteten, wo elektrische Kondensatoren hergestellt wurden. Sie waren damit beschäftigt, Aluminium- und Papierstreifen mit einer Lösung zu bestreichen, die aus 40 % Äthylenglykol, 55 % Borsäure und 5 % Ammoniak zusammengesetzt war und auf 105°C erhitzt wurde. So waren die Frauen den Äthylenglykoldämpfen dauernd ausgesetzt.

Alle Frauen waren jung und die Mehrzahl von ihnen war schon seit einigen Jahren mit dieser Tätigkeit

beschäftigt. Bemerkenswert war, daß zu verschiedenen Zeiten manche dieser Frauen anfallsweise ihr Bewußtsein verloren oder ohne jeden Anlass schrieen und schläfrig wurden. Diese Symptome dauerten 5-10 Minuten, danach folgte ein schneller Rückgang zum normalen Zustand. Die Symptome wurden während des Sommers frequenter und kamen in der Regel nach einiger Zeit ununterbrochener Arbeit, z.B. um 11 Uhr vormittags und in den ersten Stunden des Nachmittags. Sie verschwanden, wenn die Frauen einen anderen Arbeitsplatz bekamen.

Bei neun der Frauen kamen diese Symptome öfters und zwar 2 bis 3 mal in der Woche, oder sogar täglich.

Die spätere Untersuchung dieser Fälle zeigte Nystagmus und Lymphozytose. Die Harnuntersuchung ergab keine pathologischen Befunde.

In folgender Tabelle sind die Befunde bei 14 Fällen dargestellt:

Name	Alter	Arbeits- dauer (Jahre)	B l u t b e f u n d e				N y s t a g m u s
			Erythroz. (Mill.)	Hb %	Färbe- Index	Leukozyt. (Tausend)	
B.S.	24	2	4,34	90	1,04	5,5	bilateral
N.V.	22	3 1/2	3,99	85	1,06	5,7	bilateral
M.P.	26	1 1/2	4,24	84	0,99	4,8	links lateral
F.V.	23	7	3,93	82	1,02	4,8	bilat.rotatorisch
E.B.	26	2	4,09	81	0,99	4,5	bilateral
A.S.	19	1 1/2	In diesen Fällen wurde das Blut n i c h t u n t e r s u c h t				seltene Anfälle mit leichter Amplitude
I.P.	22	1					desgl.
E.B.	27	2 1/2					desgl.
F.N.	24	5 1/2					desgl.
A.T.	24	1					Anfälle, Rotations- nystagmus gegen den Uhrzeigersinn bei lateral Deviation des rechten Auges
E.B.	21	1					öfters Anfälle von bilater. Nystagmus
I.M.	23	2					bilateral
A.A.	26	5					seltene Anfälle mit leichter Amplitude
G.M.	34	1					Rotationsnystagmus bei lateraler Devia- tion des rechten Auges.

D)

V e r g i f t u n g e n

mit a n d e r e n G l y k o l e n :

Sicher haben die Vergiftungen mit Äthylenglykol (vor allem die akuten und subakuten) durch O x a l s ä u r e das Stoffwechselprodukt dieses Glykols, ihren eigenen Charakter.

Da aber das Äthylenglykol, sowie die anderen Glykole, und ihre Abkömmlinge, gemeinsame chemische, physikalische und pharmakologische Eigenschaften aufweisen, haben sie auch in großen Zügen die gleichen toxikologischen Wirkungen (siehe auch Kapitel A) Seite 119).

Um dies anschaulich zu machen, seien nun im folgenden einige Vergiftungsfälle mit anderen Glykolen als mit Äthylenglykol beschrieben:

I) D i ä t h y l e n g l y k o l :

Diäthylenglykol, auch Diglykol genannt, ist ein technisches Lösungsmittel für Farbstoffe. Es wurde auch als Lösungsmittel für Arzneimittel versucht. Die mittlere tödliche Dosis für den Menschen beträgt 40-50 g. Bei den Vergiftungsfällen kommt es vor allem zu A n u r i e, wahrscheinlich bedingt durch eine Verstopfung der Nierentubuli infolge hydropischer Degeneration ihrer Epithelien. Entsprechende Veränderungen zeigen auch die Leberzellen. Oxalsäure konnte in den Körperflüssigkeiten der Vergifteten nicht nachgewiesen werden (WIRTH und Mitarb., 1967).

Einen Vergiftungsfall bei einem 43-jährigen Patienten beschreibt WILKINSON (1967):

Der Patient entwickelte gastrointestinale Symptome und eine Anurie und starb im Koma. Bei der Leichenöffnung fand man Gehirn und Lungenödem und Nekrosen der Nierenrinde, weiter eine Schwellung der proximalen Nierentubuluszellen und der zentrilobulären Leberzellen.

Die Ermittlungen konnten die aufgrund des Autopsiebefundes gestellte Diagnose sichern.

Bei innerlicher Anwendung einer Lösung von Sulfanilamid in verdünntem Diglykol kamen im Jahr 1937 in Amerika 93 tödliche Vergiftungen vor (WIRTH und Mitarb., 1967). Ausführlich berichten uns darüber GELLING und CANNON (1938):

Die Patienten waren im Alter zwischen 11 Monaten und 70 Jahren. Die eingenommene Arzneimenge schwankte zwischen 45 und 180 ml. Die chemische Analyse des Präparates ergab eine 10 %ige Lösung des Sulfanilamids in etwa 72 % Diäthylenglykol.

Es zeigte sich eine individuell verschiedene Empfindlichkeit gegen das Präparat, denn ungefähr 100 Personen nahmen Mengen von 30-240 ml ohne Schaden. Bei den empfindlichen Patienten waren die Symptome verschieden. Zum Teil klagten die Patienten sofort nach der ersten Dosis über ein Gefühl der "Herzbeklemmung", Schwindelgefühl, Bauchkrämpfe, Benommenheit, Erbrechen, Durchfälle und später Schmerzen in der Nierengegend und im Abdomen. Diesen Symptomen folgten dann Oligurie und Anurie, was zum Tode an Urämie führte.

Die charakteristischen p h y s i k a l i s c h e n und k l i n i s c h e n Befunde waren:

Hautblässe ohne Zyanose, langsame und tiefe Atmung, Lungenödem, subnormale Temperaturen, langsamer Puls, Ödem der aufliegenden Körperteile und Ascites. Die Menge des Harnes war gering und er enthielt Albumin, Zylinder und Leukozyten. Der Rest-Stickstoff im Blut stieg auf 200 mg %.

Die Autopsie ergab folgende Befunde: Generalisiertes Ödem (Ascites, Hydrothorax, Hydroperikard, Lungenödem) und in manchen Fällen Hämorrhagien des Magen-Darm-Traktes und der Lungen mit Zeichen einer erhöhten Kapillarpermeabilität, anscheinend als Folge der Acidose und Urämie. In manchen Fällen bestand eine Bronchopneumonie. Die wichtigsten Veränderungen waren in Niere und Leber mit Vergrößerung beider Organe.

Mikroskopisch: Vakuolisierung der Tubulusepithelien mit Pyknose der Zellkerne. Durch die Schwellung der Zellen kam es zur Obliteration der Lumina. Die Glomeruli waren im allgemeinen wenig verändert. Nekrotische Herde in der Nierenrinde mit hyaliner Nekrose der Gefäße und Leukozyteninfiltration. Die Leber zeigte ebenfalls hydropische Degeneration ihrer zentrilobulären Zellen, Pyknose und Nekrose der Kerne.

2) 1,4 - B u t a n d i o l:

Dieses Glykol wurde als Glyzerinersatz an Apotheken geliefert und führte zu schweren Vergiftungserscheinungen und Todesfällen in der Anwendung als K l i s t i e r (WIRTH und Mitarb., 1967).

Über Vergiftungen nach postoperativer Gabe von 1,4 Butandiol als Klistier in einem Krankenhaus schreiben KOPF und LOESER (1948):

Nach etwa 10-20 Minuten verfielen die Patienten in einen schweren, komatösen Zustand, der durch Bewußtlosigkeit, enge Pupillen und totale Areflexie gekennzeichnet war. Trotz wiederholter Gabe von Analeptika kamen die bewußtlosen Patienten nur sehr langsam zu sich. Sie fühlten sich noch eine Zeit lang wie nach einem schweren Rausch. Ein Patient kam ad exitum.

Die Sektion ergab: mäßig starkes Hirnödem und geringgradige Hirndruckzeichen.

3) D i o x a n (Diäthylendioxyd):

Es ist ein Lösungsmittel für Acetyl- und Nitrocellulose, auch für Öle und Harze. Bei stärkerer Einwirkung seiner Dämpfe kommt es zu tödlichen Vergiftungen vorwiegend durch Harnsperre (WIRTH und Mitarb., 1967).

TROISI (1950) zitiert den Bericht von BARBER (1934) über 5 tödliche Fälle einer akuten Vergiftung bei Arbeitern, die 15 Tage lang hohen Konzentrationen von Dioxandämpfen ausgesetzt waren.

Während dieser Periode klagten die Patienten über Schmerzen von Nase und Augen, Migräne, Somnolenz, Appetitlosigkeit, Schwindelgefühl und schließlich entwickelten sich gastrointestinale Symptome, Lebervergrößerung ohne Ikterus, Anurie und urämisches Koma.

Der Sektionsbefund ergab: Hämorrhagische Nephritis und Lebernekrose.

4) Äthylenglykolmonomethyl-
äther (Methylglykol)

GROETSCHEL und SCHÜRMANN (1959) berichten über eine Gruppenvergiftung in einer Druckerei, wo mit einer Druckfarbe gearbeitet wurde, welche 62,4 % Äthylen-glykolmonomethyläther enthielt. Etwa zwei Monate nach Einführung dieser Farbe traten die ersten Krankheits-erscheinungen auf: Es stellten sich bei allen 10 in der Druckerei beschäftigten Personen folgende Beschwer-den ein: Erbrechen, Verschlechterung des Seh- und Hör-vermögens, Geschmacksstörungen. Alle gaben an, sie seien wie "betrunken" gewesen. Die Beschwerden besser-ten sich am Wochenende und schwanden bei den meisten gleich nachdem diese Farbe nicht mehr verwendet wurde.

O b j e k t i v konnte man Folgendes feststellen: Narkotische Erscheinungen, wie Schwindel, Trunkenheit, Somnolenz, zentrale und periphere Störungen, wie Tre-mor, Herabsetzung der Merkfähigkeit und neurotische Erscheinungen. Ferner Reizung der Schleimhäute der Nase, Augen und Bronchien.

Im einzelnen fanden sich Gewichtsverlust, Erschöpfung, stupides Aussehen, geistige Verlangsamung, schizoide Züge, Hypertonie aller Skelettmuskel und Rigidität. Der Romberg-Reflex war gelegentlich positiv, der Ba-binski-Reflex immer negativ. Häufig Händezittern. Ungleichheit der Pupillen, verstärkte Reflexe, in ei-nigen Fällen Fußklonus, Ataxie der Extremitäten.

Die Prognose scheint gut zu sein.

Zu bemerken ist noch, daß die Vergiftungserscheinungen eintraten, obwohl die Farbe nicht erhitzt wurde. Um das zu erklären, schreiben die Verfasser "man könnte vielleicht daran denken, daß es durch die Fortbewegung des Papierbandes auf der Rotationsmaschine und durch die großen Papierflächen zu einer gewissen Vernebelung des Stoffes kam".

VIII. K A L Z I U M O X A L A T - K R I S T A L L E
=====

im

M E N S C H L I C H E N O R G A N I S M U S .
=====

Kalziumoxalatkrystalle kommen in den v e r s c h i e -
d e n s t e n Geweben des menschlichen Organismus vor.

JOHNSON und Mitarb. (1962) bestimmen solche Kristalle im Gewebe mit chronischen, granulomatösen Entzündungen und meinen, daß hier die Kristalle eher das Produkt, als die Ursache der Entzündung sind.

Kalziumoxalatkrystalle wurden in Fällen von Äthylen-glykol- und Oxalsäurevergiftungen sowie auch im Krankheitsbild der Oxalose und primären Hyperoxalurie in fast allen Organen beschrieben.

Dasjenige Organ aber, welches in jedem Fall betroffen

war und dessen pathologisch-anatomischen Veränderungen die wichtigsten für die Stellung und Sicherung der Diagnose waren, war die N i e r e.

Es scheint deswegen zweckmäßig zu sein, weiter zu suchen und die Frage zu erläutern, ob solche Veränderungen der Niere auch im Rahmen anderer Krankheiten vorkommen.

1) K a l z i u m o x a l a t - K r i s t a l l e
i n d e r
m e n s c h l i c h e n N i e r e:

Nach Angaben der Literatur kennt man bisher nicht erwähnte folgende Krankheitszustände, die mit der Ablagerung von Kalziumoxalat-Kristallen in den Nieren einhergehen.

a) U r ä m i e:

FANGER und ESPARZA (1964) untersuchten histologisch die Nieren von 381 hintereinander seziierten Leichen und fanden dabei in 6,2 % der Fälle Kalziumoxalat-Kristalle.

In diesen Fällen handelte es sich um Patienten, die an Urämie starben und zwar die meisten nach renalen Erkrankungen, weniger nach einem Leber- oder Pankreas-Leiden oder nach einem Schockzustand.

Die Kristalle lokalisierten sich im proximalen und distalen Tubulus, sowie in der Henle'schen Schleife. Die Entstehung der Kristalle ist nach Meinung des Autors die Folge entweder einer Retention von Kalziumoxalat, bedingt durch die Oligurie, oder einer Störung im Stoffwechsel des Glykokolls, oder hat Beziehungen zu beiden Mechanismen.

Da Kalziumoxalatkristalle auch in den Nieren solcher Patienten, die nicht an einer Nierenerkrankung oder an terminaler Niereninsuffizienz starben, beobachtet wurden, untersuchten BENNINGTON und Mitarb. (1964) die Nieren von 500 in einer Reihe seziierten Leichen, um das Vorkommen dieses Phänomens zu erklären.

Bei 32 von den 500 Patienten sind Kalziumoxalat-Kristalle in den Nieren gefunden worden (6,5 %). Davon waren 14 Männer und 18 Frauen im Alter von 3 bis 82 Jahren, die an folgenden Erkrankungen gelitten haben.

b) N i e r e n e r k r a n k u n g e n :

14 von den 32 Patienten, 44 %, hatten klinische oder anatomische Zeichen einer Nierenerkrankung, 56 % dagegen nicht. Das heißt also, daß das Vorhandensein von Oxalatkristallen in den Nieren nicht immer als Ursache eine Nierenerkrankung haben muß. Die Art der Nierenerkrankung ist aus folgender Tabelle ersichtlich:

Art der Nierenerkrankung in 14 von 32 sezierten Patienten mit Kalziumoxalat-Kristallen in der Niere und in 42 von 100 wahllos gesammelten Sektionsfällen:

Art d. Nierenerkrankung	Patienten mit Nierenoxalat- Kristallen	Kontroll- Patienten
Billiäre Nephrose	3	4
Ischämische Nephrose	3	4
Renalvenen-Thrombose	2	3
Hydronephrose	2	0
Chr. Glomerulonephritis	1	0
Uratsteine	1	1
Pyelonephritis	1	16
Nekrotische Arteriolo- nephrosklerose	1	1
Andere Erkrankungen *)	0	13
Gesamtsumme	14	42
Prozentsatz	44 %	42 %

Zur Tabelle:

*) Nephrokalzinose, metastatisches Karzinom 3, intra-
kapilläre Glomerulosklerose 2, primäres Karzinom 1,
Zystenniere 1, paroxysmale, nächtliche Hämoglobinurie 1.

c) L e b e r e r k r a n k u n g e n :

10 von den 32 Patienten haben an Lebererkrankungen gelitten. Die Art ist aus nächster Tabelle zu ersehen;

Arten der Lebererkrankungen in 10 von 32 sezierten Patienten mit Kalziumoxalatkristallen in den Nieren und in 29 von 100 wahllos gesammelten Sektionsfällen

Art d. Lebererkrankung	Patienten mit Nierenoxalat- Kristallen	Kontroll- Patienten
Zirrhose	4	10
Gallenwegekarzinom	3	8
Hepatitis	2	7
Obstruktion d.porta hepatis	1	0
Andere Erkrankungen *)	0	4
Gesamtsumme	10	29
Prozentsatz	31 %	29 %

*) Leberabszess 2, Cholangitis 1, polyzystisches Syndrom 1.

d) Neoplasmen :

23 von den 32 Patienten (72 %) hatten maligne Neoplasmen. Dieser hohe Prozentsatz ist vielleicht die Folge eines gestörten Stoffwechsels des Glykokolls, meinen die Verfasser. Die nächste Tabelle stellt die Art des Neoplasmas dar:

Art des Neoplasmas in 23 von 32 seziierten Patienten mit Kalziumoxalatkristallen und in 45 von 100 wahllos gesammelten Sektionsfällen:

Art des Tumors	Patienten mit Nierenoxalat-Kristallen	Kontroll-Patienten
Mamma-Ca	3	5
Ösophagus-Ca	2	0
Ovarium-Ca	2	0
Pankreas-Ca	2	3
Lungen-Ca	2	6
Uterus-Ca	2	0
Leukämie	2	4
Vagina-Ca	1	0
Neuroblastom	1	1
Mesotheliom	1	0
Angiosarkom	1	0
Prostata-Ca	1	4
Harnblasen-Ca	1	2
Thymom	1	1
Mordbus Hodgkin	1	2
Andere Tumoren *)	0	17
Gesamtsumme	23	45
Prozentsatz	72 %	45 %

*) Kolon-Ca 4, Hautkrebs 3, Lymphosarkom 2, malignes Melanom 2, Leberkrebs 2, Nierenkarzinom 1, Nebennierenkarzinom 1, Osteosarkom 1, unbekannt 1.

e) N a c h T r a n s f u s i o n e n :

Schließlich hatten 7 Patienten kurz vorher Vollblut oder Plasma-Transfusionen bekommen.

2. E i g e n s c h a f t e n d e r K a l z i u m - o x a l a t k r i s t a l l e i m G e w e b e .

Kalziumoxalatkrystalle kommen im menschlichen Körper in zwei verschiedenen Formen vor: Als Kalziumoxalat-M o n o h y d r a t und - D i h y d r a t .

Beide Formen kann man unter dem Polarisations-Mikroskop unterscheiden und sie folgendermaßen gegenüberstellen (LYON und Mitarb., 1966).

Ca-Oxalat-Monohydrat $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Ca-Oxalat-Dihydrat $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2 \text{H}_2\text{O}$
Glatte, manchmal knötchenartige Oberfläche, ohne ein Zeichen von kristalliner Struktur.	Große, pyramidenähnliche Kristalle.

In den Kalziumoxalat-Harnsteinen kommen beide Formen vor (ELLIOT J.S., 1965), während Oxalose durch die Ablagerung von Kalziumoxalat-Monohydrat im Gewebe charakterisiert ist (PETERSON und KUHN, 1965).

M o r p h o l o g i e der Kristalle:

Sie kommen in Form von Rosetten oder Doppelpyramiden (Diamantenform), oder als große, übereinander liegende Platten, ohne charakteristische Form vor.

Die Kristallmorphologie wird von verschiedenen Faktoren beeinflusst, wie z.B. Konzentration, Temperatur, Geschwindigkeit der Kristallisation.

P h y s i k a l i s c h e E i g e n s c h a f t e n :

Sie gehören dem monoklinen, biaxialen Kristallsystem an, sind im weissen Licht kaum und im polarisierten gut sichtbar. Sie haben drei Brechungs-indices: $\alpha = 1,490$, $\beta = 1,555$ und $\gamma = 1,650$ (PETERSON und KUHN, 1965).

C h e m i s c h e E i g e n s c h a f t e n :

Sie sind löslich in 0,1 n. Salzsäure oder in konzentrierter Schwefelsäure. Unlöslich in 10 % Natronlauge, 10 % Ammoniumhydroxyd, Äther, Alkohol oder Chloroform.

F ä r b e r i s c h e s V e r h a l t e n :

Die Kristalle färben sich weder mit Hämatoxylin und Eosin, noch mit der von Kossa-Färbung (BENNINGTON und Mitarb., 1964; ENGER und Mitarb., 1965).

3. Nachweis von Kalziumoxalat- Kristallen im Gewebe:

Da sich die Kalziumoxalatkristalle mit den gewöhnlichen Färbemitteln nicht anfärben, werden sie in den meisten Fällen durch die Röntgenstrahlenbeugungsspektren oder durch chemische Analyse bestimmt.

JOHNSON und Mitarb. veröffentlichten 1962 ein neues Verfahren über die in situ Bestimmung von Kalziumoxalatkristallen durch mikroskopisch-histochemische Methoden. Die Bestimmung geht so vor sich:

Kalziumoxalat wird in Gewebeschnitten durch Veraschung (bei 450-500°C) in Carbonat umgewandelt. Das gebildete Kalzium-Karbonat gibt dann mit Alizarinrot eine rote Farbe.

1964 beschrieb PIZZOLATO ein anderes Verfahren, welches wieder auf der in situ Umwandlung von Oxalat in Karbonat beruht. Paraffinschnitte des Kalziumoxalathaltigen Gewebes werden auf dem Objekträger mit einer Lösung von je 1 ml 30 % H_2O_2 und 5 % $HgNO_3$ (pH der Mischung 6,0) übergossen. Dann werden sie für 15-30 Minuten belichtet und zwar entweder mit einer 60-Watt Weisslicht- oder 25-Watt Fluoreszenz-Lampe aus einer Distanz von 15 cm. Dabei reagiert das konzentrierte Wasserstoffsperoxyd in der fast neutralen Lösung mit dem Kalziumoxalat unter Bildung von Kalziumkarbonat, welches wiederum unter der Lichtwirkung mit dem Silbernitrat reagiert und schwarze Auflagerungen bildet. Anschließend wird der Objektträger mit destilliertem Wasser abgewaschen und mit Safranin gegengefärbt. Die Kalziumoxalatkristalle stellen sich als dunkle, schwarze Rosetten dar.

Durch Anlehnung an das Vorgehen von WEINIG und PFANZ (1951) zum Nachweis von Diatomeen im optisch leeren Schnitt, entwickelten RAEKALLIO und Mitarb. (1967) eine einfache und sichere Methode:

2-5 mm dicke Nierenstückchen werden in 70 %igem Äthylalkohol fixiert, durch eine aufsteigende Alkoholreihe (96 und 100 %) geführt, sodann in Xylol gegeben, und schließlich in Paraffin eingebettet. Dann werden 20 µ-Schnitte hergestellt, die durch Einlegen in Brombenzol (5 Min.) deparaffiniert und in eine Mischung von Brombenzol und Kanadabalsam (50:50) eingebettet werden.

Die Kalziumoxalatkristalle sind bei der Betrachtung im Dunkelfeld als leuchtende Stellen sichtbar. Stärkere Vergrößerung läßt die charakteristische Form der Kalziumoxalatkristalle deutlich erkennen. Die Kristalle können nach Mikroveraschung bei 450°C durch Umwandlung in Kalziumcarbonat als Kalziumoxalat identifiziert werden, indem man bei direkter mikroskopischer Betrachtung anschließend verdünnte Salzsäure auf den Schnitt tropft. Am Ort der Oxalatkristalle steigen CO₂-Blasen auf.

4. Kalziumoxalat im Rahmen der Harnsteinerkrankung.

Steine des Harntraktes befallen beide Geschlechter und kommen ohne Rücksicht auf die sozialen oder ökonomischen Verhältnisse vor.

Harnsteine sind auch in der Veterinärmedizin ein wichtiges Problem. Schafe, Rinder, Haustiere, Pferde und Wildtiere werden davon befallen.

50-80 % (ungefähr 2/3) aller beim Menschen vorkommenden Harnsteine sind O x a l a t s t e i n e. Sie bestehen entweder aus reinem Kalziumoxalat und zwar Kalziumoxalat-Monohydrat ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$) meist im Kernbereich und Kalziumoxalat-Dihydrat ($\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) mehr an der Oberfläche, oder aus Kalziumoxalat im Nukleusbereich und einer kleinen Menge von Apatit als oberflächliche Auflagerung.

Sie kommen im sterilen Harn vor bei normalen pH-Werten des Harnes.

Von 35 beobachteten Patienten mit ureteralem oder renalen Kalziumoxalat-Steinen hatte nur einer Hyperparathyreodismus. Kein anderer zeigte irgendeine Stoffwechselstörung und die Ausscheidung von Kalzium und Oxalat im Harn waren normal.

Die Ursache des Auftretens von Kalziumoxalatsteinen bleibt in den meisten Fällen unklar.

H y p e r p a r a t h y r e o i d i s m u s ist eine Krankheit die, aus bisher ungeklärtem Grund, zur Bildung von Harnsteinen führt; diese Steine bestehen aus reinem Kalziumoxalat oder aus Kalziumoxalat und Apatit.

H y p e r o x a l u r i e ist eine andere Erkrankung, die die Bildung von Kalziumoxalatsteinen zur Folge hat.

Es ist bekannt, daß die Löslichkeit von Kalziumoxalat in reinem Wasser durch Erhöhung der Konzentration von anorganischen Salzen sowie organischen Säuren erhöht wird (genauerer siehe später). Trotzdem sind die genauen Umstände nicht bekannt, unter denen der Harn übersättigt wird, sodaß sich Kalziumoxalatkristalle und Steine bilden (ELLIOT, J.S., 1965).

51 H a r n s t e i n e r k r a n k u n g i m T i e r v e r s u c h .

LYON und Mitarb. (1966) provozierten Oxalurie und Kalziumoxalat-Lithiasis im Rattenversuch durch Vitamin-B₆-Mangel, bei Tieren ohne und mit Fremdkörperimplantat in der Harnblase (ein Zinkdiskus von 6 mm Durchmesser und 45 mg Gewicht).

Durch Zusatz von Magnesium zum Futter der Tiere wurde die Bildung von Oxalatsteinen verhindert. Das ist scheinbar die Folge der Erhöhung der Ca-Oxalat-Löslichkeit durch Magnesium, wie die Versuche von ELLIOT und EUSEBIO (1965) zeigten.

In den Fällen mit dem Fremdkörper in der Harnblase bildeten sich nach der magnesiumreichen Nahrung zwar keine Oxalatsteine, aber andere, die sich aus saurem Magnesium-Phosphat ($\text{MgHPO}_4 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$) zusammensetzen.

Mit anderen Worten, Magnesium verhindert die Oxalat-Lithiasis, schafft aber gleichzeitig Bedingungen für die Bildung von Harnsteinen anderer Zusammensetzung.

6. Beeinflussung der Kalzium-
oxalatlöslichkeit

(Versuche in vitro)

Die Ätiologie und Pathogenese der Harnsteinerkrankung ist noch immer ein Gegenstand der Forschung, mit Rücksicht hauptsächlich auf die Faktoren, welche Löslichkeit und Kristallisation der steinbildenden Salze beeinflussen (ELLIOT, J.S., 1965).

Seit langer Zeit ist es bekannt, daß die Steine aus zwei Hauptkomponenten bestehen: aus einer Mukoprotein-Matrix und aus den kristallinen Auflagerungen. Immerhin ist heute bewiesen, daß die Mukoprotein-Matrix nicht spezifisch und nicht wesentlich ist (ELLIOT, 1965).

VERMEULEN und Mitarb. (1964) zeigten, daß die Steine im Laboratorium aus entproteinisiertem und künstlich übersättigtem Harn wachsen können.

Diese Beobachtung ist sehr wichtig und bestätigt, daß die Matrix nicht wesentlich und notwendig ist und daß die Faktoren, die die Löslichkeit und Kristallisation der Salze beeinflussen, von Wichtigkeit sind.

Über das Thema der Beeinflussung der Ca-Oxalat-Löslichkeit berichten folgende, von verschiedenen Autoren in vitro durchgeführte Versuche:

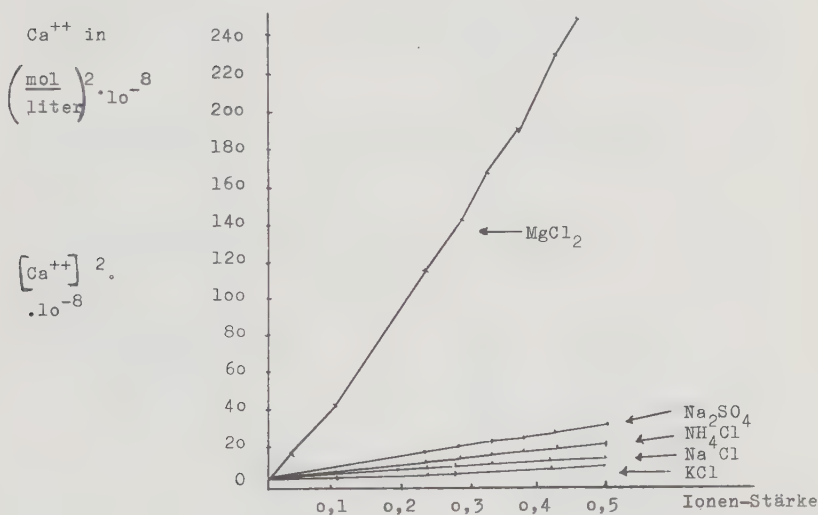
a) Wirkung von anorganischen
Salzen (ELLIOT und EUSEBIO, 1965)

Mit zunehmender Konzentration von NaCl und KCl wird eine kleine, aber fast gleich große Erhöhung der Ca-Oxalat-Löslichkeit erreicht.

Ammonium zeigt eine etwas größere Wirkung und das Sulphat-Ion einen noch größeren Effekt. Eine ganz besonders hohe Löslichkeit wird mit Magnesium erreicht.

Folgende schematische Darstellung zeigt dies:

Die Wirkung von anorganischen Salzen auf die Kalziumoxalat-Löslichkeit:



: (Kalziumoxalat ausgedrückt als Ca⁺⁺)

b) Wirkung von organischen Säuren:

(ELLIOT und EUSEBIO, 1965)

Keine bedeutende Erhöhung der Löslichkeit wurde mit Glukoronsäure und Brenztraubensäure erreicht. Erhöhte Konzentrationen von Zitronen-, Milch- und Hippursäure führten zu einer erhöhten Löslichkeit. Bei einem pH von 7,0 war die Wirkung von Zitronensäure größer als bei pH 5,0.

Folgende Tabelle und schematische Darstellung zeigen die Ergebnisse ausführlich:

Wirkung von organischen Säuren auf die Löslichkeit von Kalziumoxalat: (ausgedrückt als Ca^{++})

Konzentration	$[\text{Ca}^{++}]$	$\cdot 10^{-4}$
Kontrollösung	2,60	(mittlerer Fehler = 0,12)
<u>Zitronensäure</u> (pH 5,0)		
13,3 mg/100 ml	2,75	
51,5 mg/100 ml	3,02	
80,0 mg/100 ml	3,22	
160,0 mg/100 ml	3,61	
<u>Zitronensäure</u> (pH 7,0)		
13,3 mg/100 ml	2,94	
51,5 mg/100 ml	4,00	
80,0 mg/100 ml	4,77	
160,0 mg/100 ml	6,57	

Konzentration	$[Ca^{++}] \cdot 10^{-4}$
---------------	---------------------------

Milchsäure

4,5 mg/100 ml	2,64
45,0 mg/100 ml	2,91
90,0 mg/100 ml	3,17
180,0 mg/100 ml	3,46

Hippursäure

70,0 mg/100 ml	2,58
120,0 mg/100 ml	2,85
164,0 mg/100 ml	2,94
328,0 mg/100 ml	3,39

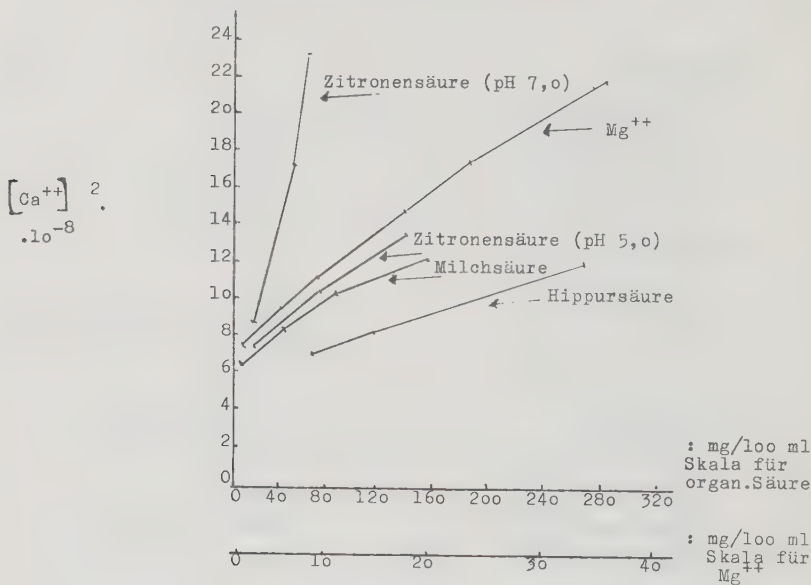
Glukuronsäure

10,0 mg/100 ml	2,55
50,0 mg/100 ml	2,71
88,4 mg/100 ml	2,79
176,8 mg/100 ml	2,83

Brenztraubensäure

1,0 mg/100 ml	2,52
2,0 mg/100 ml	2,62
4,0 mg/100 ml	2,65

Relative Wirkung von organischen Säuren auf die Löslichkeit von Kalziumoxalat: (Kalziumoxalat ausgedruckt als Ca^{++})



c) Wirkung von Kreatinin und Harnstoff (ELLIOT und EUSEBIO, 1965 b)

Keine bedeutsame Erhöhung der Löslichkeit wurde mit Kreatinin und Harnstoff erreicht.

d) W i r k u n g v o n H a r n a m i n o s ä u r e n :

(ELLIOT und EUSEBIO, 1965a)

Die Verfasser untersuchten die Wirkung einer Zahl im Harn vorkommender Aminosäuren (Alanin, Asparagin, Glutamin, Glyzin, Histidin, Serin, Taurin) auf die Löslichkeit von Ca-Oxalat. Dabei stellte sich heraus, daß die Aminosäuren mit der durchschnittlichen Konzentration mit welcher sie im menschlichen Harn vorkommen, keine Wirkung auf die Löslichkeit von Ca-Oxalat haben.

Mit höheren Konzentrationen bewirken manche Aminosäuren (Glutamin, Histidin, Serin) eine kleine, kaum bedeutende Erhöhung der Löslichkeit von Kalziumoxalat.

Das bedeutet also, daß die Kristallisation von Kalziumoxalat aus dem Harn und dementsprechend die Bildung oder das Wachstum von Ca-Oxalat-Steinen nicht von Änderungen der Aminosäureausscheidung oder deren Konzentration im Urin beeinflusst wird.

e) W i r k u n g v o n S p u r e n e l e m e n t e n :

(ELLIOT und EUSEBIO, 1967)

Zu 100 ml eines doppeltdestillierten, carbonatfreien Wassers gab man 50 mg $\text{CaC}_2\text{O}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$, eine bestimmte Menge des Spurenelementes und NaCl, HCl oder NaOH, um eine Ionenstärke von 0,25 und einen pH von 5,0 bis 7,0 zu erreichen.

Nach 72 Stunden wurde die Lösung abfiltriert und im Filtrat spektrophotometrisch das Kalzium bestimmt.

Die Ergebnisse zeigten, daß die Löslichkeit des Ca-Oxalates durch Eisen und Kupfer um 8-11 % erhöht wird. Zink und Aluminium zeigen einen kleineren Effekt. Quecksilber erhöht ebenfalls die Löslichkeit des Salzes, da es sich aber um ein toxisches und ungewöhnliches Metall handelt, ist seine Bedeutung fraglich.

IX. DISKUSSION und ZUSAMMEN - =====

F A S S U N G : =====

Am Anfang dieser Arbeit wurde die Oxalsäure und ihre Salze im allgemeinen und im speziellen als Bestandteile von pflanzlichen und tierischen Lebensmitteln betrachtet, da sie durch die Nahrung dem tierischen Organismus zugeführt werden und den exogenen Teil der im Körper normalerweise vorhandenen Oxalsäure bilden.

Nach ZAREMSKI und HODGKINSON (1962) findet man die höchste Konzentration an Oxalaten in Spinat-, Rhabarber-, Petersilie-, rote Rüben-, Kakao- und Teeblättern, mit jeweils 485-780,0, 460-620,0, 160,0, 121,0, 623,0 und 1450 mg Oxalsäure pro 100 g des Frischgewichtes; und die täglich bei einer gemischten Kost aufgenommene Oxal-

säuremenge wird von denselben Verfassern mit 70-150 mg berechnet.

Nachdem aber bei Mensch und Tier kleine Mengen Oxalsäure im intermediären Stoffwechsel laufend entstehen, die sogenannte *e n d o g e n e* Oxalsäure, wurde anschließend diese Oxalsäuresynthese im Säugetierorganismus dargestellt.

Die Oxalsäure bildet sich vermutlich aus C_2 -Verbindungen (FLASCHENTRÄGER und LEHNARTZ, 1966) und ihr unmittelbarer Vorläufer ist die Glyoxalsäure. Weiter entfernter Vorläufer ist das Hydroxyprolin; die Ascorbinsäure wird zu einem kleinen Teil in Oxalsäure, einem ihrer Ausscheidungsprodukte, umgewandelt (SMITH und Mitarbeiter, 1964).

Das Ferment für die Reaktion Glyoxalsäure $\longrightarrow$ Oxalsäure ist die Xanthinoxydase und das Vitamin B_6 beeinflusst die Reaktion Glykokoll $\longrightarrow$ Glyoxalsäure in dem Sinne, daß bei Vitamin B_6 -Mangel im Tierversuch ein erhöhter Umsatz der Vorläufer in Oxalsäure stattfindet. (RUNYAN und GERSHOFF, 1965)

Daß die endogene Oxalsäurebildung außerdem noch vom Einfluß der verschiedenen Hormone (ACTH, Cortison, Adrenalin, Insulin, Desoxycorticosteron) abhängig ist, zeigen die Versuche von LASKOWSKI (1961) durch die Schwankungen der Oxalsäurewerte in Erythrozyten und Plasma unter der Wirkung dieser Substanzen.

Die unter normalen Bedingungen, von verschiedenen Autoren angegebenen Werte, über die Oxalsäurekonzentration des menschlichen Blutes, schwanken zwischen 3 mg% (MERZ

und MAUGERI, 1931) und 0,20-0,32 mg/100 ml Blut (ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1965). Ein Überblick aus der Literatur mit Werten und der jeweils angewandten Methode, läßt ersehen, daß durch die Verbesserung der Bestimmungsmethoden die ermittelten Werte niedriger werden.

Gesunde Erwachsene scheiden nach einer normalen, gemischten Kost täglich mit dem Harn 10-40 mg Oxalsäure aus (WIRTH und Mitarb., 1967).

Die Werte der verschiedenen Autoren sind unter Berücksichtigung der Bestimmungsmethoden im großen und ganzen einheitlich.

In den Oxalsäurewerten in Harn und Blut bestehen keine Geschlechts-, wohl aber Altersunterschiede, wobei Kinder weniger Oxalsäure im Blut haben (Mittelwert für Erwachsene 459 und für Kinder 372 μ g/100 ml Serum, nach ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1963) und auch weniger mit ihrem Harn ausscheiden (Mittelwert 8,6 mg/24 Stunden nach ZAREMBSKI und HODGKINSON, 1963). als Erwachsene.

Verschiedene Erkrankungen, vor allem der Leber und Nieren, verursachen eine Erhöhung des Oxalsäuregehaltes des Serums um fast das Doppelte. So ist die Beobachtung nicht ohne Bedeutung, daß Erkrankungen mit Hyperoxalämie oft zum Auftreten von Oxalat-Nierensteinen führen (PAUN und Mitarb., 1962).

Dieselben Erkrankungen erhöhen auch die Oxalsäureausscheidung mit dem Harn. NORDIN und ROBERTSON (1966) stellten bei Nierensteinkranken bis zu 60 mg Oxalsäure im 24-Stunden-Harn fest.

Stoffwechselstörungen, wie die congenitale, dysmetabolische Cerebropathie und die primäre Hyperoxalurie, bzw.

Oxalose führen ebenfalls zur vermehrten Ausscheidung der Oxalsäure mit dem Harn, die vor allem bei der primären Hyperoxalurie Werte von 400-500 mg/24 Stunden erreichen kann (LINDHOLM, 1965).

Auch Vergiftungen mit Oxalsäure, ihren Salzen und mit Äthylenglykol haben eine Oxalurie zur Folge.

Aber nicht nur pathologische Zustände und Erkrankungen erhöhen den Oxalsäuregehalt des Harnes. Der Genuß einer größeren Menge oxalsäurehaltiger Nahrung, reine Zucker- oder Fleischkost führen zum selben Effekt.

Andererseits ist die Oxalsäureausscheidung mit dem Urin im Hungerzustand und wenn Gemüse völlig in der Nahrung fehlen, niedriger als normal.

Außer diese aufgezählten pathologischen Zuständen, welche unter anderem zu einer Erhöhung des Oxalsäuregehaltes in Blut und Harn führen, gibt es Krankheitszustände, die neben den Symptomen der Oxalurie, bzw. der Oxalämie, die Oxalsäure im Körper als Kalziumsalz ausfällen und zu einem ganz charakteristischen klinischen und pathologisch-anatomischen Bild führen.

Zu diesem Kreis der pathologischen Zustände gehört die primäre Hyperoxalurie, bzw. Oxalose, wie sie, je nach dem Grad der Ausbreitung der Kalziumoxalatablagerungen, genannt wird. Die Erkrankung manifestiert sich gewöhnlich im Kindesalter und ist charakterisiert durch Hyperoxalurie, rezidivierende Nephrolithiasis, Nephrokalzinose und Ablagerung von Kalziumoxalat-Kristallen im extrarenalen Gewebe, (Skelettsystem, Herz, Milz, Leber, Lunge, Lymphknoten usw.), ein Zustand, der als Oxalose bezeichnet wird.

Über die Ursache der Erkrankung bestehen verschiedene Vermutungen und Theorien, die erwähnt werden. In grossen Zügen aber handelt es sich um eine erhöhte Bildung von Oxalsäure im Körper, als Folge eines Enzymdefektes (HOCKADAY und Mitarb., 1965).

Im Gegensatz zur primären Hyperoxalurie, die einen mehr chronischen Charakter hat, sind die Vergiftungen mit Oxalsäure und ihren Salzen ein akutes Geschehen. Wie BALAZS (1934) schreibt, ist die Oxalsäure unter ungünstigen Bedingungen eines der am raschesten wirkenden Gifte, so daß der Tod innerhalb weniger Minuten eintreten kann.

Je nach der Symptomatik und dem Verlauf unterscheidet man zwei Typen: einen der durch Herz- und Kreislaufschädigungen charakterisiert ist und einen, bei dem die Nierenschädigungen im Vordergrund stehen. Durch einen Überblick von Vergiftungsfällen aus der Literatur wurde die Symptomatik ausgedehnt behandelt.

Die Giftwirkung der Oxalsäure äußert sich hauptsächlich als eine Störung des Ionengleichgewichtes durch den Entzug des Kalziums aus dem Gewebe. Dies führt einerseits, teilweise zum Auftreten von Krämpfen die nach BALAZS (1934) im allgemeinen urämischer Natur sind und andererseits zur Verlegung der Nierenkanälchen durch die ausfallenden Kalziumoxalatkristalle und zur Beeinträchtigung dieses Organs. Diese Kristalle sind bei der Sektion im Lumen der Kanälchen und in den Tubulusepithelien nachweisbar (DVORACKOVA, 1966).

Dürftiger sind die Angaben über den Gehalt des Urins an Oxalsäure bei den Vergiftungen und noch spärlicher

die Mitteilungen über chemische Untersuchungen des Leichenmaterials. Eine einzige Veröffentlichung über den Oxalsäuregehalt von Geweben und Körperflüssigkeiten nach einer Kleesalzvergiftung gibt BALAZS (1934). Die Höchstwerte sind in Milz, Nieren, Leber und Muskulatur mit jeweils 5,2, 2,97, 1,48 und 1,32 mg%. Da aber die Literatur keine Angaben über den normalen Oxalsäuregehalt der verschiedenen Gewebe und Organe macht, kann man leider diese Werte nicht mit normalen vergleichen.

Die chronischen Vergiftungen mit Oxalsäure und ihren Salzen sind selten und betreffen ausnahmslos im Beruf entstandene Hauterkrankungen, die Schmerzen, Sensibilitätsstörungen, Verfärbung der Nägel verursachen und pathologisch-anatomisch durch Gefäßveränderungen gekennzeichnet sind.

Vergiftungen mit oxalsäurehaltigen Pflanzen werden vor allem im Kindesalter beobachtet, wahrscheinlich weil der kindliche, wachsende Organismus besonders empfindlich ist, gegenüber der durch die Oxalsäure verursachten Kalziumverarmung. Allerdings führt STREICHER (1964) die Vergiftung nicht auf die Oxalsäure, sondern auf die Anthraglykoside der Rhabarberblätter zurück.

Ein anderer pathologischer Zustand, der dem Krankheitsbild der Oxalose bezüglich der pathologisch-anatomischen Veränderungen sehr nahesteht, ist die Äthylenglykolvergiftung. Dieses Glykol wird nämlich zu einem Teil (3-7 % nach BERMANN und Mitarb., 1957) im Organismus zu Oxalsäure oxydiert und deren Wirkung bestimmt den besonderen Charakter dieser Vergiftung. Diese Oxalsäure nämlich verbindet sich mit Kalzium unter Bildung von Kalziumoxalatkrystallen, die man in den verschiedenen

Organen findet: Gehirn, Muskulatur, Lunge, Myokard, Intestinum, Meningen und schließlich in den Nierentubuli, was zu einer tubulären Anurie mit schweren Vergiftungserscheinungen in der sekundären Phase der Vergiftung führt.

Im Gegensatz wird die cerebrale Symptomatik der Vergiftung wie Krämpfe, Bewußtlosigkeit, cerebrales Ödem zum größten Teil durch das Äthylenglykol selbst verursacht (FRIEDMAN und Mitarb., 1962), und durch seinen "Glykol" Charakter bestimmt.

Deswegen wurden in einem eigenen Kapitel chemische, Physikalische und toxikologische Eigenschaften der Glykole besprochen, sowie Vergiftungsfälle aus der Literatur mit Äthylenglykol und anderen Glykolen beschrieben, um die gemeinsamen toxikologischen Wirkungen aller und die besonderen des Äthylenglykols dazustellen.

Die gemeinsame Giftwirkung der Glykole kann man in folgende Komponenten einteilen (BORNMANN, 1954/55):

Wirkung auf das Zentralnervensystem, Nierenschaden, Hämoglobinurie, Schädigung der blutbildenden Organe (TROISI, 1950).

Chronische Vergiftungen durch Glykole sind charakterisiert durch die toxischen Wirkungen auf Niere, Zentralnervensystem und blutbildende Organe (TROISI, 1950). GROETSCHER und SCHÜRMANN (1959) betonen andererseits, daß bei den chronischen Vergiftungen die psychischen Symptome mehr im Vordergrund stehen: Kopfschmerzen, Vergeßlichkeit, Interesslosigkeit, Tremor, Schwindelgefühl.

Über die höchstzulässigen Konzentrationen (MAK-Werte) der Glykole am Arbeitsplatz findet man nur eine Angabe bei GROETSCHEL und SCHÜRMANN für den Äthylenglykolmonomethyläther mit 25 ppm.

Die Vergiftungen mit Oxalsäure und ihren Salzen ereignen sich hauptsächlich als Selbstmord oder seltener durch Verwechslung mit Bittersalz, Glaubersalz usw. Die Äthylenglykolvergiftungen sind hauptsächlich die Folge einer Verwechslung von Gefrierschutzmitteln mit Getränken oder des Versuches, das Äthanol zu ersetzen.

Vergleicht man die pathologisch-anatomischen Veränderungen, bezüglich der Kalziumoxalatablagerungen in beiden Vergiftungen, dann findet man in der Literatur bei der ersten solche Ablagerungen nur in der Niere (Tubulus-Lumen und Tubulus-Epithelien), während bei der zweiten diese Kristalle überall im Körper verstreut sind. Das kann man vielleicht einerseits so erklären, daß Äthylenglykol durch seine große Verteilungsfähigkeit (SCHOLZ, 1950) schnell in alle Organe kommt und sich sein Oxydationsprodukt Oxalsäure und deren Kalziumsalz sich ablagert, während sich die Oxalsäure hauptsächlich in dem Ausscheidungsorgan Niere konzentriert. Allerdings findet man die Berichte über die Oxalsäurevergiftungen hauptsächlich in der Literatur der Jahre 1930-1940 (im Gegensatz zu den Äthylenglykolvergiftungen, die vor allem in den letzten Jahren vorkommen) und es könnte sein, daß sowohl die Untersuchungen als auch die Erfassungsmethoden des Kalziumoxalates im Gewebe in jener Zeit nicht vollständig waren.

Neben der Anamnese für die Diagnosesicherung der Äthylenglykolvergiftungen kann die Untersuchung des Blutes

und des Harnes auf Äthylenglykol und Oxalsäure helfen. Postmortale Untersuchungen von Körperflüssigkeiten und Organen auf Äthylenglykol und Oxalsäure sind in der Literatur mehrmals erwähnt und auch in dieser Arbeit mit Angaben von Werten und Bestimmungsmethoden wiedergegeben.

Es stellt sich eine deutliche Erhöhung heraus, die bezüglich des Äthylenglykols die Tendenz hat, bei längerer Überlebenszeit niedriger zu werden.

Es bleibt nun als sicherer Beweis der Nachweis von Kalziumoxalatkrystallen im Gewebe, die nach PETRI (1930) noch jahrelang nachgewiesen werden können. So schien es von Wichtigkeit zu sein, im Rahmen dieser Arbeit verschiedene Methoden für diesen Nachweis zu berücksichtigen und zu erwähnen, von welchen die neueste und sicherste von RAEKALLIO und Mitarb. (1967) durch Anlehn an das Vorgehen von WEINIG und PFANZ (1951) zum Nachweis von Diatomeen in optisch leeren Schnitten entwickelt wurde.

Kalziumoxalatkrystalle in den Nieren und zwar in proximalen und distalen Tubulus, sowie auch in der Henle'schen Schleife findet man auch im Rahmen anderer Krankheiten, wie Urämie, Neoplasmen, Leber- und Nierenerkrankungen. Dieses Thema wurde ausführlich in einem eigenen Kapitel behandelt, um Anhaltspunkte für die Differentialdiagnose zu bekommen.

Da die pathologisch-anatomischen Veränderungen im Krankheitsbild der Oxalose im Hinblick auf die Kalziumoxalatablagerungen in den verschiedensten Organen, vor allem in den Nieren, mit den begleitenden Veränderungen im

Interstitialium sehr ähnlich denen bei der Äthylenglykolvergiftung sind (ENGER und Mitarb., 1965; HOCKADAY und Mitarb., 1965), müßte man für die Differenzialdiagnose die eigene, sowie, wenn es nötig ist, die Familienanamnese zu Hilfe nehmen; denn einerseits handelt es sich im Falle einer Äthylenglykolvergiftung, im Gegensatz zur Oxalose, mehr um ein akutes klinisches Bild, und andererseits ist in den meisten Fällen einer Oxalose das Krankheitsbild auch bei anderen Familienmitgliedern zu beobachten.

Oxalsäure als Kalziumsalz kommt im menschlichen Organismus auch im Rahmen der Harnsteinerkrankung vor. 50-80 % aller beim Menschen vorkommenden H a r n - s t e i n e sind Oxalatsteine (ELLIOT, 1965). Da die Ursache des Auftretens dieser Steine in den meisten Fällen (mit Ausnahme der primären Hyperoxalurie und des Hyperparathyreodismus) unklar ist, wird von verschiedenen Autoren in "in vitro" Versuchen Die Beeinflussung der Kalziumoxalatlöslichkeit von der Konzentration verschiedener, im Harn normalerweise vorkommender Salze und Säuren untersucht und zum Schluß der Arbeit deren Ergebnisse dargestellt.

X. Literatur-Verzeichnis

=====

1. ARCHER, H.E., DORMER, A.E., SCOWEN, E.F.
and WATTS, R.W.E.
Primary Hyperoxaluria.
Lancet 2, 320 (1957)
2. ATKINS, G.L., DEAN, B.M., GRIFFIN, W.J.,
SCOWEN, E.F. and WATTS, R.W.E.
Primary hyperoxaluria. The relation between
ascorbic acid and the increased urinary
Excretion of oxalate.
Lancet 2, 1096 (1963)
3. BACHEM, C.
Pharmakologische Untersuchungen über Glykol
und seine Verwendung in der Pharmazie
und Medizin.
Med.Klinik 13, 7, (1917)
4. BALAZS, J.
Oxalsäure-Vergiftungen (Selbstmorde).
Fühners Slg. von Vergiftungsfällen 5, 31 (1934)
5. BALAZS, J.
Oxalsäurevergiftungstypen (Selbstmorde) Kasuistik
Verlauf der einzelnen Vergiftungstypen.
Fühners Slg. von Vergiftungsfällen 5, 79 (1934)
6. BAMANN, E. und ULLMANN, E.
Chemische Untersuchungen von Arzneigemischen,
Arzneispezialitäten und Giftstoffen.
Wissenschaftl. Verlags-Ges.m.b.H. Stuttgart 1960

7. BEHRE, A.
Kaliumoxalat- (Kleesalz-) Vergiftung, chronische.
Beiträge z.Path.Anat. u.Allgem.Path. 71, 711 (1923)
8. BEHRE, A.
Kaliumoxalat- (Kleesalz-) Vergiftung, chronische.
Fühners Slg. von Vergiftungsfällen 2, 61 (1931)
9. BENNINGTON, J.L., HABER, S.L., SMITH, J.V.
and WARNER, N.E.
Crystals of calcium oxalate in the human kidney.
Amer. J. Clin. Path. 41, 8 (1964)
10. BERMAN, L.B., SCHREINER, G.E. and FEYS, J.
The nephrotoxic lesion of ethylene glycol.
Ann. Intern. Med. 46, 611 (1957)
11. BÉZANGE, R., BEAUQUESNE, L., DEROMME, C.,
CATTELOT, F.
Variations saisonnières de certaines teneurs
en oxalates. Comparaison avec l'acide ascorbique.
C.R. Acad. Sci. (Paris) 254, 1492 (1962)
12. BOEMKE, F.
Beiträge zur Toxikologie und Pharmakologie
des Äthylenglykol.
Virchows Arch. Path. 310, 106 (1943)
13. BOLTZ, W., MACHATA, G. und SKALA, O.
Zur Kenntnis der subakuten Vergiftung
mit Äthylenglykol.
Beiträge z. Gerichtl.Med. XXII, 42 (1962)

14. BORNMANN, G.
Grundwirkung der Glykole und ihre Bedeutung
für die Toxizität. I
Arzneimittel-Forsch. 4, 643 (1954a)
15. BORNMANN, G.
Grundwirkung der Glykole und ihre Bedeutung
für die Toxizität. II
Arzneimittel-Forsch. 4, 710 (1954b)
16. BORNMANN, G.
Grundwirkung der Glykole und ihre Bedeutung
für die Toxizität. III
Arzneimittel-Forsch. 5, 38 (1955)
17. BROWNING, E.
Toxicity and metabolism of industrial solvents.
Elsevier publishing company,
Amsterdam-London-New York (1965)
18. BRUGSCH, O. und KLIMMER, H.
Vergiftungen im Kindesalter, 2.Aufl.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1966)
19. CRAWHALL, J.C. and WATTS, R.W.E.
The oxalate content of human plasma.
Clin. Sci. 20, 357 (1961)
20. CUTRONEO, A. and LIOTTA, I.
Ossalemia ed ossaluria nei lattanti distrofici
Lattante 28, 129 (1957)

21. DVORÁČKOVÁ, I.
Tödliche Vergiftung nach intravenöser Ver-
abreichung von Natriumoxalat.
Arch. Toxikol. 22, 63 (1966)
22. ELLIOT, J.S.
Urinary calculus disease.
Surg. Clin. N. Amer. 45, 1393 (1965)
23. ELLIOT, J.S. and EUSEBIO, E.
The effect of urinary amino acids upon the
solubility of calcium oxalate.
Invest. Urol. 2, 428 (1965)
24. ELLIOT, J.S. and EUSEBIO, E.
Calcium oxalate solubility: The effect of
inorganic salts, urea, creatinine and organic acids.
Invest. Urol. 3, 72 (1965)
25. ELLIOT, J.S. and EUSEBIO, E.
Calcium oxalate solubility: The effect of
trace metals.
Invest. Urol. 4, 428 (1967)
26. ELSDON, G.D. and STUBBS, J.R.
The detection and determination of oxalic acid
and oxalates in stomach contents.
Analyst 55, 321 (1930)
27. ENGER, E., SERCK-HANSEN, A. and ROKKONES, T.
Oxalosis. A case report.
Acta Med. Scand. 177, 409 (1965)

28. FANGER, H. and ESPARZA, A.
Crystals of Calcium oxalate in kidneys in uremia.
Amer. J. Clin. Path. 41, 597 (1964)
29. FAZEKAS, I.Gy.
Tödliche Oxalat- (Kleesalz) Vergiftung mit
besonderer Berücksichtigung der histologi-
schen Veränderungen.
Arch. Toxikol. 17, 179 (1959)
30. FIGDOR, P.P.
Urämie im Rahmen einer Oxalsäurevergiftung.
Wien. Med. Wschr. 111, (1961)
31. FLASCHENTRÄGER, B. und MÜLLER, P.B.
Zur Biologie der Oxalsäure.
I. Mikrobestimmung der Oxalsäure im Harn und Blut.
Hoppe-Seyl. Zschr. f. physiol. Chem. 251,
52 (1938)
32. FLASCHENTRÄGER, B. und MÜLLER, P.B.
Zur Biologie der Oxalsäure.
IV. Oxalsäure im Menschenharn bei Hunger
und einseitiger Kost.
Hoppe-Seyler Zschr.f.physiol. Chem. 251,
74 (1938)
33. FLASCHENTRÄGER, B. und LEHNARTZ, E.
Physiologische Chemie, Bd. II
Springer Verlag Berlin-Heidelber-New York (1966)
34. FRANKE, W. und HASSE, K.
Zur biologischen Oxydation der Oxalsäure.
Hoppe-Seyler Zschr.f.physiol.Chem. 249,
231, (1937)

35. FREDERICK, E.W., RABKIN, M.T., RICHIE, R.H.
and SMITH, L.H.
Studies on primary hyperoxaluria I. In vivo
demonstration of a defect in glyoxylate metabolism.
New Engl. J. Med. 269, 821 (1963)
36. FRIEDMAN, E.A., GREENBERG, J.B., MERRILL, J.P.
and DAMMIN, G.J.
Consequences of ethylene glycol poisoning.
Report of four cases and review of the literature.
Amer. J. Med. 32, 891 (1962)
37. FÜHNER, H.
Medizinische Toxikologie. 3. Aufl.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1951)
38. GABURRO, D., VOLPATO, S., SCARPA, P.
Cérébropathie dysmétabolique congénitale avec
hyperglycémie, hyperalaninurie et hyperoxalicurie.
Cah. Coll. Med. Hop. Paris 4, 739 (1963)
39. GEILING, E.M.K. and CANNON, P.R.
Pathologic effects of elixir of sulfanilamide
(diethylene glycol) poisoning.
J. Amer. Med. Assoc. 111, 919 (1938)
40. GERSHOFF, S.N. and ANDRUS, S.B.
Effect of Vitamin B₆ and Mg on renal deposition
of calcium oxalate induced by ethylene glycol
administration.
Proc. Soc. Expr. Biol. Med. 109, 99 (1962)

41. GESSNER, P.K., PARKE, D.V. and WILLIAMS, R.T.
The metabolism of ^{14}C -labelled ethylene glycol.
Biochem. J. 79, 482 (1961)
42. GIBBS, D.A. and WATTS, R.W.E.
An investigation of the possible rôle of
xanthine oxidase in the oxidation of glyoxy-
late to oxalate.
Clin. Sci. 31, 285 (1966)
43. GIES, P. und POLSTORFF, F.
Kaliumoxalat- (Kleesalz-) Vergiftungen.
(Selbstmord und Selbstmordversuche).
Fühners Slg. von Vergiftungsfällen 3, 151 (1932)
44. GIROMINI, M., FREUDENREICH, J.DE., JENNI, M.
HAENNI, B.
Acidose métabolique par intoxication à l'antigel
(éthylène glycol).
Schweiz. Med. Wschr. 94, 1687 (1964)
45. GOODMAN, L.S. and GILMAN, A.
The pharmacological basis of therapeutics.
Second edition.
The MacMillan Company, New York (1956)
46. GROETSCHHEL, H. und SCHÜRMANN, D.
Gruppenerkrankung bei der Anwendung von Äthylen-
glykolmonomethyläther als Lösungsmittel in
einer Druckerei.
Arch. Toxikol. 17, 243 (1959)

47. GROLNICK, M. and BROOKLYN, N.Y.
Case of early gangrene due to oxalic acid immersion.
New York State J. Med. 29, 1461 (1929)
48. GROTT, J.V.
Méthode de dosage de l'acide oxalique dans le
plasma, le serum et les globules rouges du sang.
Acta Gastro-Enterologica Belgica,
XVIII, 772 (1955)
49. HAGEMANN, P.O. and CHIFFELLE, T.R.
Ethylene glycol poisoning, a clinical and
pathological study of three cases.
J. Lab. Clin. Med. 33, 573 (1948)
50. HAGGERTY, R.H.
Toxic hazards: deaths from permanent
antifreeze ingestion.
New Engl. J. Med. 261, 1296 (1959)
51. HAGSTAM, K.E., INGVAR, D.H., PAATELA, M.
and TALLQVIST, H.
Ethylene glycol poisoning treated by hemodialysis.
Acta Med. Scand. 178, 599 (1965)
52. HAHLEWEG, G. and ORF, G.
Sogenannte fibroplastische Myokarditis.
bei Oxalose.
Path. et Microb. 29, 1 (1966)
53. HANSSON, L., LINDFORS, R. und LAIHO, K.
Kalziumoxalatbestimmung der Nieren bei
Äthylenglykolvergiftung.
Dtsch.Zschr.ges.Gerichtl.Med. 59, 11 (1967)

54. HARGER, R.N. and FORNEY, R.B.
A simple method for detecting and estimating
ethylene glycol in body materials; Analytical
results in six fatal cases.
J. Forens. Scienc. 4, 136 (1959)
55. HJELT, E. TAMMINEN, V., PORTELIUS, P.,
RAEKALLIO, J. und ALHA, A.
Zwei tödliche Äthylenglykolvergiftungen.
Chemische und pathologische Untersuchungen.
Dtsch.Zschr.ges.Gerichtl.Med. 46, 730 (1958)
56. HOCKADAY, T.D.R., CLAUTON, J.E. and SMITH, L.H.
The metabolic error in primary hyperoxaluria.
Arch. Dis. Childh. 40, 485 (1965)
57. HODGKINSON, A. and ZAREMBSKI, P.M.
The Determination of oxalic acid in the urine
Analyst 86, 16 (1961)
58. HOLSTEIN, E.
Schädigung durch Oxalsäure und Kleesalz
bei Einwirkung auf die Haut.
Arch. Toxikol. 19, 1 (1961)
59. JEGHERS, H. and MURPHY, R.
Practical aspects of oxalate metabolism.
New England J.Med. 233, 208 (1945)
60. JOHNSON, F.B., and PANI, K.
Histochemical identification of calcium oxalate.
Arch. Path. 74, 347 (1962)

61. JOLY, J.B., HUAULT, G., FROSSARD, C.,
THIEFFRY, S. et FABIANI, P.
Intoxication grave par L'Éthylène glycol chez
un enfant de 6 ans.
La Presse Médicale 75, 2041 (1967)
62. KAHN, H.S. and BROTHNER, R.J.
A recovery from ethylene glycol (antifreeze)
intoxication; a case of survival and two fata-
lities including autopsy findings.
Ann. Intern. Med. 32, 284 (1950)
63. KALLIALA, H. and KAUSTE, O.
Ingestion of rhubarb leaves as cause of
oxalic acid poisoning.
Ann. Paediat. Fenn. 10, 228, (1964)
64. KIEF, H.
Oxalose bei Erwachsenen mit Kristall-
ablagerungen im Herzmuskel.
Zbl. Allg. Path. 106, 471. (1964)
65. KLAUDER, J.V., SHELANSKI, E. and GABRIEL, K.
Industrial uses of compounds of fluorine
and oxalic acid.
Arch. Industr. Hlth. 12, 412 (1955)
66. KOCH, F.
Kaliumoxalat- (Kleesalz-) Vergiftungen.
(Selbstmord- und Selbstmordversuche)
Fühners Slg. von Vergiftungsfällen 2, 167 (1931)
67. KOPF, R. und LOESER, A.
Glyzerinersatz.
Dtsch. Med. Wschr. 73, 49 (1948)

68. KOTEN, J.W., van GASTEL, C., DORHOUTMEES, E.J.,
HOLLEMAN, L.W.J. and SCHUILING, R.D.
Two cases of primary Oxalosis.
J. Clin. Path. 18, 223 (1965)
69. KÖPPLIN, F.
Zur Methodik der Oxalsäurebestimmung
im Blutserum.
Z. Exper. Med. 96, 784 (1935)
70. LASKOWSKI, S.
The behaviour of oxalic acid in the erythrocytes
and blood plasma and the behaviour of sugar in
the blood under the influence of Adrenalin and
Desoxycorticosterone.
Pol. Arch. Med. Wewn. 31, 1065 (1961)
71. LASKOWSKI, S.
The behaviour of oxalic acid in erythrocytes and in
plasma and the behaviour of sugar in blood under
the influence of ACTH and Cortisone.
Pol. Arch. Med. Wewn. 31, 1359 (1961)
72. LASKOWSKI, S.
The behaviour of oxalic acid in the erythrocytes
and in plasma and the behaviour of sugar in the
blood under the influence of Insulin.
Pol. Arch. Med. Wewn. 31, 1503 (1961)
73. LAUG, E.P., CALVERY, O.H., MORRIS, H.J.
and WOODARD, G.
The Toxicology of some glycols and derivatives.
J. Indust. Hyg. and Toxicol. 21, 173 (1939)

74. LESCHKE, E.
Kaliumoxalat- (Kleesalz-) Vergiftungen.
(Selbstmordversuche)
Fühners Slg.v.Vergiftungsfällen 3, 155 (1932)
75. LEVY, R.I.
Renal failure secondary to ethylene glycol
intoxication.
J. Amer. Med. Assoc. 173, 1210 (1960)
76. LINDHOLM, J.
Intra vitam diagnosis of oxalosis.
Acta Med. Scand. 178, 155 (1965)
77. LUDEWIG, R. und LOHS, KH.
Akute Vergiftungen.
VEB Gustav Fischer Verlag, Stuttgart (1968)
78. LYON, E.S., BORDEN, T.A., ELLIS, J.E.
and VERMEULEN, C.W.
Calcium oxalate lithiasis produced by Pyri-
doxine deficiency and inhibition with high
magnesium diets.
Invest. Urol. 4, 133 (1966)
79. MAYER, G.G., MARKOW, D. and KARP, F.
Enzymatic oxalate determination in urine.
Clin. Chem. 9, 334 (1963)
80. MERZ, W. und MAUGERI, S.
Über das Vorkommen und die Bestimmung
der Oxalsäure im Blut.
Hoppe-Seyler's Z.f.Physiol.Chemie. 201, 31 (1931)

81. MOESCHLIN, S.
Klinik und Therapie der Vergiftungen, 4. Aufl.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1964)
82. MOLL, W.
Subakute Kleesalzvergiftung (Kalium-Oxalatum)
Fühners Slg.v.Vergiftungsfällen 10, 163 (1939)
83. MÜLLER, P.B.
Das Verhalten der Oxalsäure im Blut.
Hoppe-Seyler's Z.f.physiol.Chem. 256, 75 (1938)
84. NEUGEBAUER, W.
Akute Kaliumoxalat-Vergiftung.
Arch. Toxikol. 19, 275 (1961/62)
85. NORDIN, B.E.C., and ROBERTSON, W.G.
Calcium phosphate and oxalate ionproducts in
normal and stoneforming urine.
Brit. Med. J. Ia, 450 (1966)
86. OETTINGEN, W.F.von and JIROUCH, E.A.
The pharmacology of ethylene glycol and some
of its derivatives in relation to their chemical
constitution and physioal chemical properties.
J.Pharmacol.Exper.Therap. 42, 355 (1931)
87. OETTINGEN, W.F. von:
Poisoning. A Guide to clinical Diagnosis and
Treatment, second edition.
W.B.Saunders Company, Philadelphia, London (1958)

88. ORF, G.
Kasuistischer Beitrag zum Krankheitsbild
der Oxalose.
Medizinische Welt 2, 2603 (1965)
89. ØIGAARD, H. SÖDERHJELM, L., HÖGLUND, N.-J.
and WERNER, I.
Familial oxalosis II.
Acta. Soc. Med. Ups. 67,68, 56 (1962/63)
90. PATSCHEIDER, H. und HETZEL, H.
Histologischer Befund bei einem Fall akuter
Vergiftung durch Äthylenglykol.
Arch. Toxikol. 19, 143 (1961)
91. PAUN, R., MARCUS, N., ILIE, E. and LAZAROVICI, M.
Contribution to the relation of oxalic acid
metabolism and hepatic diseases.
II. Investigation of oxalemia and oxaluria
in chronic hepatitis.
Med. Intern. (Bucur.) 14, 455 (1962)
92. PAUN, R., MARCUS, N., ILIE, E. and LAZAROVICI, M.
Research on oxalic acid metabolism during
chronic liver diseases.
III. Research on renal clearance of oxalic
acid in chronic liver diseases.
Med. Intern. (Bucur.) 14, 1479 (1962)
93. PETERSON, B.J. and KUHN, A.B.
Optical characterisation of crystals in tissue:
cystine and calcium oxalate monohydrate.
Amer. J. Clin. Path. 43, 401 (1965)

94. PETERSON, D.J., PETERSON, J.E., HARDINGE, M.G.
and WACKER, W.E.
Experimental treatment of ethylene glycol
poisoning.
J. Amer. Med. Ass. 186, 955 (1963)
95. PETRI, E.
Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie
und Histologie. X. Band: Vergiftungen.
Springer Verlag, Berlin (1930)
96. PICK, C. and KERCKHOFFS, H.P.M.
A simple method for the quantitative determination
of oxalic acid in urine.
Clin. Chim. Acta 8, 300 (1963)
97. PIZZOLATO, P.
Histochemical recognition of calcium oxalate.
J. Histochem. Cytochem. 12, 333 (1964)
98. POHL, J.
Über den oxydativen Abbau der Fettkörper
im tierischen Organismus.
Arch. f. Exp. Path. u. Pharmakol. 37, 413 (1896)
99. PONS, C.A. and CUSTER, R.P.
Acute ethylene glycol poisoning. A clinico-
pathologic report of eighteen cases.
Am. J. Med. Sci. 211, 544 (1946)
100. POWERS, H.H. and LEVATIN, P.
A method for the determination of oxalic
acid in urine.
J. Biol. Chem. 154, 207 (1944)

101. RAEKALLIO, J., JÄÄSKELÄINEN, A.J. and MÄKINEN, P.
The simple demonstration of calcium oxalate
crystals in kidneys of victims of ethylene
glycol poisoning.
J. forensic Sci. 12, 238 (1967)
102. REIF, G.
Selbstversuche mit Äthylenglykol.
Die Pharmazie 5, 276 (1950)
103. RIBEIRO, M.E. and ELLIOT, J.S.
Direct enzymatic determination of urinary oxalate.
Invest. Urol. 2, 78 (1964)
104. ROSENTHALER, L.
Der Nachweis organischer Verbindungen, 2. Aufl.
Ferdinand Enke Verlag, Stuttgart (1923)
105. ROSS, I.P.
Ethylene glycol poisoning with meningoencepha-
litis and anuria.
Brit. Med. J. 1, 1340 (1956)
106. RÖMPP, H.
Chemie Lexikon, 6. Aufl.
Franckh'sche Verlagsbuchhandlung Stuttgart (1966)
107. RUNYAN, T.J. and GERSHOFF, S.N.
The effect of Vitamin B₆ deficiency in rats on
the metabolism of oxalic acid precursors.
J. Biol. Chem. 240, 1889 (1965)
108. SCHOLZ, J.
Zur Toxikologie der Glykole.
Klin. Wschr. 28, 69 (1950)

109. SKALA, R.A. and PAYNTER, O.E.
Chronic oral toxicity of 1,3-Butanediol.
Toxicol. and Applied Pharmacol. 10, 160 (1967)
110. SMITH, D.
Morphologic lesions due to acute and subacute
poisoning with antifreeze (ethylene Glycol).
Arch. Path. 51, 423 (1951)
111. SMITH, L.H., HOCKADAY, T.D.R., EFRON, M.L.
and CLAUTON, J.E.
The metabolic defect of primary hyperoxaluria.
Trans.Ass.Amer.Physicians 77, 317 (1964)
112. STREICHER, E..
Akutes Nierenversagen und Ikterus nach einer
vergiftung mit Rhabarber-Blättern.
Dtsch. Med. Wschr. 89, 2379 (1964)
113. SYKOWSKI, P.
Ethylene glycol toxicity.
Amer. J. Ophth. 34, 1599 (1951)
114. TAKENOUCHI KATSU, KAZUO ASO, KENJI KAWASE,
HIROSHI ICHIKAWA and TERUO SHIOMI.
On the metabolites of ascorbic acid, especially
oxalic acid, eliminated in urine, following the
administration of large amounts of ascorbic acid.
The Journ. of Vitaminology 12, 49 (1966)
115. TAMMINEN, V. and ALHA, A.
Identification of ethylene glycol in fatal cases.
Paper presented before the 4th International
Meeting in Forensic Medicine
Copenhagen August 15th-18th, 1966

116. THOMSEN, A.
Über den Oxalsäuregehalt des Blutes.
Hoppe Seyler's Z.f.physiol.Chem. 237, 199 (1935)
117. TROISI, F.M.
Chronic intoxication by ethylene glycol vapour.
Brit. J. Industr.Med. 7, 65 (1950)
118. VERMEULEN, C.W., LYON, E.S. and GILL, W.B.
Artificial urinary concretions.
Invest. Urol. 1, 370 (1964)
119. VOEGT, H. und HOEPPENER, B.
Nierenschädigung bei Kleesalzvergiftung.
Die Medizinische 2, 1089 (1956)
120. VOLLMER, H.
Sauerampfer-Vergiftung eines Kindes.
Fühners Slg.v.Vergiftungsfällen 10, 175 (1939)
121. WACHSMUTH, R.
Beitrag zur Kleesalzvergiftung.
Arch. Toxikol. 15, 158 (1955)
122. WEDEMEYER, F.-W.
Vergiftung mit Glycerinersatz (Äthylenglykol) nach
rektaler Applikation bei einem 2 1/2-jährigen Kind.
Arch. Toxikol. 14, 56 (1952)
123. WEINIG, E. und PFANZ, H.
Zur Diagnostik des Ertrinkungstodes durch den
Nachweis von Diatomeen im "optisch leeren"
Gewebschnitt.
Dtsch.Zschr.ges.gerichtl.Med. 40, 664 (1951)

124. WIDMAN, C.
A few cases of ethylene glycol intoxication.
Acta Med. Scand. 126, 295 (1946)
125. WILKINSON, D.P.
Diethylene glycol poisoning.
Med. J. Aust. 54, II, 403 (1967)
126. WILLIAMS, H.E. and SMITH, L.H.
L-Glyceric Aciduria: A new genetic variant
of primary hyperoxaluria.
The New Engl.Journ.of Med. 278, 233 (1968)
127. WIRTH, W., HECHT, G. und GLOXHUBER, Chr.
Toxikologie-Fibel.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
128. ZAREMBSKI, P.M. and HODGKINSON, A.
The oxalic Acid content of english diets.
Brit. J. Nutr. 16, 627 (1962)
129. ZAREMBSKI, P.M. and HODGKINSON, A.
The renal clearance of oxalic acid in normal
subjects and in patients with primary hyperoxaluria.
Invest. Urol. 1, 87 (1963)
130. ZAREMBSKI, P.M. and HODGKINSON, A.
The fluorimetric determination of oxalic acid in
blood and other biological materials.
Biochem. J. 96, 717 (1965)
131. ZAREMBSKI, P.M. HODGKINSON, A. and PARSONS, F.M.
Elevation of the concentration of plasma
oxalic acid in renal failure.
Nature 212, 511 (1966)

An dieser Stelle erlaube ich mir, Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes an seinem Institut meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Mein besonders herzlicher Dank gilt auch Frau Privatdozentin D. Dr. M. Geldmacher-von Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für ihre außergewöhnlich große Hilfsbereitschaft bei der Durchführung der Arbeit und für den zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat.

Herrn cand. med. J. Geldmacher sei für die Durchsicht der Arbeit auf sprachliche Richtigkeit bestens gedankt.

Lebenslauf

Am 25. Juni 1940 wurde ich als Tochter des Eisenbahn-Beamten Konstandinos Theodoropoulos und seiner Ehefrau Maria, geb. Jordanidou, in Edessa/Griechenland geboren.

Die Volksschule und das Gymnasium besuchte ich von 1947 bis 1958 in Edessa. Anschließend ging ich nach Oesterreich und beschäftigte mich anfangs mit dem Fortsetzen meiner Vorkenntnisse in der Deutschen Sprache. Danach begann ich mein Medizinstudium im Sommersemester 1959 an der Universität zu Graz in Oesterreich, schloß das I. Medizinische Rigorosum im Sommersemester 1963 ab und absolvierte dort noch drei klinische Semester.

Im Sommersemester 1965 kam ich nach Deutschland, setzte mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen-Nürnberg fort und legte das Medizinische Staatsexamen im März 1967 an dieser Universität ab.

Nach längerem Aufenthalt in meiner Heimat kam ich im Januar 1968 nach Erlangen und begann meine Medizinal-Assistentenzeit am Institut für Gerichtliche Medizin und Kriminalistik.

Seit dem 8.10.1967 bin ich mit dem Arzt Dr. med. Alexander Patinakis aus Sindos/Griechenland verheiratet.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hegl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990
